



Rigshospitalet

Anæstesi- og operationsklinikken
HovedOrtoCentret 4231
Blegdamsvej 9, 2100 Kbh Ø
Tlf. 3545 3474
Fax 3545 2950
www.anop.rh.dk
hoc-anop@rh.regionh.dk

23-12-2009

Statens Helsetilsyn
Att. Lars E. Hanssen & Bjørn Jamtli
Pb 8128 Dep
Calmeyers gate 1
NO-0032 Oslo
Norge

STATENS HELSETILSYN
30 DES 2009
MOTTATT

Kære Lars E. Hanssen og Bjørn Jamtli

Undertegnede fremsender hermed sagkyndig vurdering i forbindelse med undersøgelse af sagen vedr. IVJa/IVNej studiet, deres. ref. 2008/919. Ønskes der yderligere oplysninger, må De endelig henvende Dem. Jeg regner med at den fremsendte dokumentation blot skal tilintetgøres i forbindelse med afslutning af sagen. Hvis materiale ønskes returneret, må De blot give besked om dette. Jeg ser frem til at blive orienteret om sagens udfald.

Med venlig hilsen

Jakob Trier Møller
Klinikchef, overlæge, dr.med.



23-12-2009

Statens Helsetilsyn
Pb 8128 Dep
Calmeyers gate 1
NO-0032 Oslo
Norge

Sagkyndig vurdering i forbindelse med planlægning og gennemførelse af IV-Ja/IV-Nej studie, ref.nr. 2008/919

Grundlag for vurderingen

Undertegnede har i første omgang modtaget følgende dokumenter:

- Sagkyndigt mandat
- Protokol: Effekt av adrenalin og intravenøs tilgang ved hjertestans.
- Registrering i ClinicalTrials.Gov anmeldelse til den regionale komite for medicinsk forskningsetik
- Vejledning for sagkyndiges udtalelse i tilsynssager ved Helsetilsynet
- Kopi af publikation i JAMA: Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest.

Supplerende er der herefter modtaget

- Videnskabelig redegørelse for undersøgelsen IVJa/Nej med tilhørende bilag
- Worksheet for proposed evidence-based guidelines recommendations med tilhørende bilag samt en række publikationer

Vurdering og besvarelse af de (i sagkyndige mandat) opstillede spørgsmål

1. *Var den videnskabelige begrundelsen, hypotesen og planlægningen av studien tilstrækkelig faglig begrundet?*

Vedr. den videnskabelige begrundelse og hypotese finder jeg den fuldt berettiget, og selve baggrunden for studiet er fagligt velbegrundet. Det er velkendt at hjertestop udenfor hospital har en overordentlig dårlig prognose på både kort og lang sigt. Forskerne har redegjort for baggrunden for studiet og sandsynliggjort at hypotesen som blev opstillet var relevant og kunne give ny viden og potentielt forbedre overlevelse. Vedr. planlægning af studiet kan man undre sig over den meget kortfattede forsøgsprotokol med ganske få referencer.

Forsøgsprotokollen bliver dog i anmeldelsen til de regionale komiteer for medicinsk forskningsetik udbygget, og der inkluderes her en ganske lille statistisk redegørelse med en styrkeberegning. Det anførte antal patienter i den kortfattede statistiske oversigt findes relevant. Inden for det etiske område er der kortfattet redegjort for de etiske problemer, som undersøgelsen vil afstedkomme, og der er dokumentation for udmærkede patientinformationer med samtykkeerklæring. Det kan undre, at der først i 2008 er begyndt at blive givet regelret skriftlig information til pårørende til patienter, som er indgået i denne undersøgelse. På den anden side har dette forhold ikke været problematiseret af den etiske komite, og den etiske komite har godkendt projektet uden en sådan skriftlig pårørende information.

Sammenfattende vedr. begrundelse, hypotese og planlægning af studiet findes den fagligt velbegrundet, men meget kortfattet beskrevet i protokollen.

2. *Var forskningsprojektet egnet til å frambringe ny kunnskap som vil kunne bedre behandlingsmulighetene for pasienter med hjertestans utenfor sykehus? Hvis ja – kan denne kunnskapen frambringes på annen måte?*

Ja, dette forskningsprosjekt var egnet til at frembringe ny viden, som potensielt vil kunne give bedre behandlingsmuligheter for pasienter med hjertestop. Evidensbaseret viden på dette område er ganske vanskelig å frembringe. Retrospektive oppgørelser eller prospektive forløbsopgørelser kan give indikationer av problemområder, f.eks. ved logistisk regressionsanalyse (multifaktuel analyse). En sådan analyse i et tidligere forskningsprosjekt hadde netop i dette tilfælde peget på, at adrenalin kunne være en uafhængig risikofaktor, der potensielt kunne redusere overlevelsen etter hjertestop. Sådanne undersøgelser kan dog aldrig give det endelige svar på, om hvilke behandlinger der giver bedst overlevelsen. Klinisk kontrollerede, randomiserede undersøgelser er nødvendige for at afgøre hvilken af to behandlinger der er bedst. Endvidere er det kendt, at selv ved klinisk kontrollerede, randomiserede undersøgelser kan der være behov for gentagelse af disse, således at man kan finde den bedste behandling ved at inkludere flere klinisk kontrollerede, randomiserede undersøgelser og udføre en metaanalyse.

Konklusivt må det siges, at dette forskningsprosjekt var yderst velegnet til at kunne frembringe ny viden om behandlingsmuligheder for pasienter med hjertestop udenfor sykehus.

3. *Ble pasienter som deltok i forskningsprojektet utsatt for en uakseptabel risiko eller belastning?*

Pasienter der oplever hjertestop udenfor sykehus har en overordentlig dårlig prognose på både kort og lang sigt. Det er derfor meget vigtigt, at der igangsættes klinisk kontrollerede, randomiserede undersøgelser mhp. at forsøge at få denne dårlige prognose forbedret. Jeg finder ikke, at patienterne der deltog i dette forskningsprosjekt blev utsat for nogen uakseptabel risiko eller belastning. Ved en klinisk kontrollert, randomiseret undersøgelse vil der altid være en risiko for, at den "nye" behandling er dårligere end standardbehandlingen, selv om man havde en tro på (hypotese om), at den nye behandling var bedre.

Som anført ovenfor i punkt 2, havde en tidligere undersøgelse netop vist, at et af de stoffer der anvendes rutinemæssigt i forbindelse med hjertestop udenfor hospital, adrenalin, kunne være en uafhængig risikofaktor, der potensielt kunne give anledning til en risiko og dermed dårligere overlevelse efter hjertestop udenfor hospital. Det var derfor, som ligeledes anført i punkt 2, vigtigt, at der blev gennemført en klinisk kontrollert, randomiseret undersøgelse vedr. bl.a. dette spørgsmål for at sikre sig mod, at pasienter med den nuværende algoritme for hjertestopbehandling ikke blev utsat for en uakseptabel risiko.

Sammenfattende må man således sige, at pasienter som deltog i dette forskningsprosjekt ikke blev utsat for en uakseptabel risiko eller belastning

4. *Er det pasientgrupper som burde ha vært ekskludert i dette forskningsprojektet? Vi ber særlig om at det redegjøres for om pasienter med hjertestans som følge av status asthmaticus burde ha vært ekskludert fra studien*

Pasienter med hjertestop som følge av status asthmaticus blev fra starten af undersøgelsen ikke ekskludert. Disse pasienter blev først tilføjet eksklusionskriterierne i slutningen af undersøgelsen. Det kan diskuteres, om forskningsgruppen burde have ekskludert disse pasienter fra starten af studiet. Der er ikke i litteraturen videnskabelig evidens for, hvorledes korrekt hjertestopbehandling skal foregå hos pasienter, hvor hjertestop opstår på baggrund af status asthmaticus. Man kan således ikke bebrejde forskningsgruppen, at man valgte ikke at ekskludere pasienter med hjertestop efter status asthmaticus. På den anden side var det pga. det meget lave antal pasienter med hjertestop efter status asthmaticus ikke noget problem for undersøgelsen at disse pasienter blev ekskludert.

Konklusivt kan man sige, at pasienter med hjertestop på baggrund af status asthmaticus i forhold til den kendte litteratur, ikke har været utsat for sikker større risiko og derfor ikke nødvendigvis burde have været ekskludert fra undersøgelsen.

5. *Var det nødvendig å iverksette særlige forhåndsregler for å gjennomføre dette forskningsprosjektet? Hvis ja – hvilke?*

Ja, jeg mener det var overordentlig relevant, at forskningsgruppen valgte at gjennomføre interimanalyser hver 6. måned, på trods af at dette ville påvirke projektet set ud fra en statistisk synsvinkel. En overvågning med interimanalyse var meget relevant, da udvikling af en meget stor forskel mellem de to grupper med klart dårligere overlevelse i den ene gruppe ville kunne opdages tidligt og undersøgelsen hermed kunne standses umiddelbart. Forskningsgruppen skal have stor ros for at have iværksat denne sikkerhedsforanstaltning på trods af de vanskeligheder af statistisk karakter, som dette medfører.

Sammenfattende kan man sige, at det var vigtigt, at forskningsgruppen etablerede interimanalyse med overvågning af undersøgelsen.

6. *Dersom det i det sakkyndige arbeidet fremkommer forhold som vurderes å ha betydning for våre vurderinger og som ikke er nevnt i mandatet, ber vi om at opplysningerne inkluderes i den sakkyndige rapporten*

Forskningsgruppen bag denne undersøgelse skal have stor ros for at have iværksat og gennemført denne undersøgelse. Det er overordentlig vigtigt, at der også på det akutmedicinske område, hvor det er vanskeligt at opnå informeret samtykke, gennemføres klinisk kontrollerede, randomiserede undersøgelser. Hvis sådanne undersøgelser ikke gennemføres, vil det blive meget vanskeligt at forbedre behandlingskvaliteten hos akut syge patienter. Hos netop disse patienter er der ofte en meget høj dødelighed eller risiko for alvorlige komplikationer med efterfølgende invalidering eller dårligere livskvalitet. Selv om der helt klart er etiske problemstillinger involveret i sådanne undersøgelser, er det vigtigt, at disse gennemføres på endog store patientgrupper for at sikre at endnu større grupper af patienter kan få forbedret deres behandling i fremtiden. Netop indenfor det akutmedicinske område findes der kun meget få klinisk kontrollerede, randomiserede undersøgelser, og meget af den behandling der foretages er således ikke evidensbaseret. Det er klart, at den slags undersøgelser kræver speciel opmærksomhed, da det i langt de fleste tilfælde ikke vil være muligt at opnå informeret samtykke fra patienterne eller deres pårørende før en evt. randomisering og behandling igangsættes. På trods af dette informations- (etiske) problem, er det overordentlig vigtigt, at undersøgelser som IVJa/IVNej gennemføres. Det er klart, at man skal sikre sig, at patienterne eller deres pårørende, så snart det er klinisk og etisk forsvarligt, informeres om undersøgelsen og gives mulighed for at trække sig ud af yderligere deltagelse i undersøgelsen.

Konklusionen på denne sagkyndige vurdering er, at den gennemførte undersøgelse i IVJa/IVNej studiet var en vigtig undersøgelse indenfor det akutmedicinske område hvor det meste af behandlingen ikke er evidensbaseret. Den videnskabelige baggrund og begrundelse for at gennemføre studiet findes velbegrundet. Hypotesen er relevant og projektet var egnet til at frembringe ny viden, som ville kunne forbedre behandlingsmulighederne for patienter med hjertestop udenfor sygehus. Patienterne som blev inkluderet i denne undersøgelse blev ikke udsat for nogen speciel risiko, og der var umiddelbart ikke evidens for at have ekskluderet andre end de patienter, der var nævnt i projektprotokollen. Som særlig forholdsregel var det meget relevant, at udføre interimanalyse. Flere af denne type undersøgelser er ønskelige og nødvendige for at sikre fremtidens patienter bedst mulig behandling på et højt videnskabeligt funderet (evidensbaseret) niveau.

Habilitetsforhold

Undertegnede er ikke på nogen måde relateret til nogen af medlemmerne af forskningsgruppen bag undersøgelsen. Der er ingen familiemæssige eller faglige relationer. Der er ikke og har aldrig været samarbejde mellem undertegnede og denne forskningsgruppe.

Jakob Trier Møller
Klinikchef, overlæge, dr.med.