

1

**Sakkunnighetsutlåtande gällande uppdrag från Helsetilsynet, Norge**  
**REF: 2008/919 I BJA**

STATENS HELSETILSYN

14 JAN 2010

MOTTATT

Jag arbetar sedan 2005 som Professor vid Institutionen för Kirurgiska Vetenskaper/Anestesiologi och Intensivvård, Uppsala universitet samt Överläkare sedan 1996 inom anestesiologi och intensivvård vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Min huvudsakliga forskning är sedan 25 år tillbaka inom hjärtlungräddning både med experimentella och kliniska studier. I Skandinavien finns 5-7 forskargrupper som bidrar med betydande forskning inom detta område internationellt. Professor Andreas Steen leder en av dessa grupper där bland annat Dr. Lars Wik ingår. Jag har inget forskningssamarbete eller publikationer tillsammans med någon av dessa två personer. Mitt kliniska arbete har de senaste 15 åren bedrivits inom intensivvård. Som intensivvårdsläkare får jag regelbundet behandla patienter med hjärtstopp. När detta lyckas vårdas dessa patienter på den intensivvårdsavdelning där jag arbetar.

Jag har av Statens helsetilsyn fått i uppdrag att ta ställning till sex punkter som jag uppfattat enligt nedan och som jag tar i turordning.

**1. Var den vetenskapliga bakgrunden, hypotesen och planläggningen av studien tillräckligt vetenskapligt förankrad?**

I protokoll och etisk ansökan beskrivs väl den vetenskapliga bakgrunden till projektet. Jag har även fått ett tillägg "Vitenskaplig redogjörelse för undersökelsen "IV ja/nej" där den vetenskapliga bakgrunden är mycket noggrant beskriven och överensstämmer med min bedömning om vad som är känt från den vetenskapliga litteraturen. Sammanfattningsvis fanns det vid tiden då studien planerades kunskap om att fördröjning av att ge bröstkompressioner minskar möjligheterna till en lyckad hjärtlungräddning. Det pågick även en studie som senare skulle visa att bröstkompressioner gavs i lägre antal jämfört med vad som rekommenderats i internationella riktlinjer och med för dålig kvalitet. En starkt bidragande orsak till detta kan mycket väl vara den tid som läggs på andra uppgifter i behandlingsriktlinjerna som exempelvis att anlägga en intravenös infart och att ge läkemedel. Adrenalin rekommenderas i dessa internationellt vedertagna riktlinjer med visst stöd från experimentella studier. Däremot saknas stöd för adrenalin i kliniska studier. Det har dessutom i en svensk studie av ett stort patientmaterial som publicerades 2002 framlagts stöd för att patienter som behandlats med adrenalin vid hjärtstopp utanför sjukhus har en sämre överlevnad. Studien är en retrospektiv bedömning av registerdata utan randomisering till behandling med adrenalin eller ej, men måste tillsammans med data från ytterligare ett par patientstudier med likartade resultat vara tillräckligt stöd för att gå vidare med den studie som genomförts i Oslo. Det finns dessutom inget vetenskapligt stöd i patientstudier som kunnat visa på en ökad överlevnad som en effekt av andra läkemedel eller av andra doser av adrenalin i samband med hjärtstopp.

Hypotesen är formulerad för att testa om enbart basal HLR med defibrillering ökar överlevnaden med bättre eller samma neurologiska funktion i jämförelse med avancerad HLR enligt de internationella riktlinjer som fanns vid tiden då studien startades. Den är formulerad med målsättning att testa två saker; 1. Effekten av adrenalin samt övriga läkemedel vid hjärtstopp. 2 Effekt och kvalitet av HLR och defibrillering med eller utan tillförsel av läkemedel.

Planläggningen av studien är av vad jag kan bedöma av bifogad dokumentation korrekt och klanderfri vad gäller statistik, etisk ansökan och förfarande och bör anses vara i linje med vad som var känt vid tiden då studien planlades.

Konklusion: Jag menar därför att den vetenskapliga bakgrunden, hypotesen och planläggningen av studien var tillräckligt vetenskapligt förankrad.

## **2. Var forskningsprojektet ägnat till att frambringa ny kunskap för att förbättra behandlingsmöjligheterna för patienter med hjärtstopp utanför sjukhus?**

### **Om Ja-kan denna kunskap fås fram på annat sätt?**

Av vad som framgår av punkten ovan så fanns det en klar intention att få svar på ett par frågor som måste anses vara mycket viktiga för att klarlägga om en förändrad behandlingsrekommendation kan ge en ökad överlevnad hos patienter som får hjärtstopp utanför sjukhus. Jag menar att studien var designad för detta ändamål. Studier som denna på en population av patienter med hjärtstopp är resurs- och tidskrävande och det är därför viktigt att man tar möjligheten att få ut det mesta av en sådan studie. Projektet var därför planlagt så att man skulle kunna besvara inte enbart frågeställningen om adrenalin eller inte. Om frågeställningen hade varit enbart om adrenalintillförsel eller ej kan ge påverkan på överlevnad, hade en prospektivt randomiserad studie med tillförsel av adrenalin mot placebo kunnat vara ett alternativ. Då hade man dock inte kunnat få övrig information som studien kunde ge.

Konklusion: Jag menar att forskningsprojektet var ägnat att frambringa ny kunskap för att förbättra behandlingsmöjligheterna för patienter med hjärtstopp utanför sjukhus. Jag kan inte se att denna kunskap kan framkomma på annat sätt än i prospektivt randomiserade studier på patienter med hjärtstopp.

## **3. Blev patienterna som deltog i forskningsprojektet utsatt för en oacceptabel risk eller belastning?**

Vid tiden för planläggningen av denna studie var 1 månadsöverlevnaden för patienter med hjärtstopp utanför sjukhus som påpekats endast < 10 % i Norge och det stämmer väl överens med internationella data. Siffror från svenska hjärtstoppregistret som idag innefattar ca 50 000 patienter med hjärtstopp utanför sjukhus visar på liknande resultat och där har 1 månadsöverlevnaden varit 4,2-7,9 % under tiden 2000-2008. Detta innebär att patienter med hjärtstopp har en mycket usel överlevnad och där bör det finnas potential till förbättring. Samtidigt bör risken anses vara försumbar med tanke på möjligheten till att förbättra prognosen mot bakgrund av med den nuvarande låga överlevnaden. Eftersom inget läkemedel som används i samband med hjärtlungräddning har visat sig påverka överlevnaden positivt i hittills gjorda studier på patienter, så måste det anses både viktigt att detta görs samt att den risk som finns får anses försumbar.

Konklusion: Patienterna som deltog i forskningsprojektet blev inte utsatt för en oacceptabel risk eller belastning.

**4. Är det patientgrupper som borde ha varit exkluderade från deltagande i detta forskningsprojekt? Vi ber särskilt att det redogörs för om patienter med hjärtstopp som följd av status asthmaticus borde ha varit exkluderade från studien.**

Vad gäller exklusion av patienter från studier så är det brukligt att man exkluderar patienter under 18 års ålder med tanke på att orsaken till hjärtstopp i denna åldersgrupp oftast är icke kardiell och de har dessutom även oftast en annan respons på läkemedel. Att utesluta patienter med hjärtstopp efter trauma är även adekvat då patienter i den gruppen oftast får sitt hjärtstopp till följd av blodförlust eller mekanisk skada på organen i thorax.

Vad gäller patienter med status asthmaticus och hjärtstopp så finns inga vedertagna riktlinjer för att dessa ska behandlas enligt någon annan metod än de allmänna riktlinjer som vi följer vid hjärtstopp. I behandling av status asthmaticus som inte har hjärtstopp är behandling med läkemedel som vidgar luftvägarna viktiga. De läkemedel som används till detta har sin främsta effekt genom att stimulera så kallade beta 2-adrenerga receptorer. Adrenalin har effekter genom att både stimulera beta 1- samt beta 2-adrenerga receptorer. Sammantaget ger adrenalin framför allt en påverkan med ökad hjärtfrekvens samt en sammandragning av kärl perifert i cirkulationen. Eftersom adrenalin även till viss del stimulerar beta 2-adrenerga receptorer så ges det ibland till patienter med svår status asthmaticus antingen som inhalation eller som injektion men då i doser som är 10-100 gånger lägre än den dos på 1 mg som ges vid hjärtstopp. Den dos som ges vid hjärtstopp är därför ej studerad vid status asthmaticus och det är därför omöjligt att förutse dess effekter. Det kan till och med vara så att den högre dosen adrenalin kan tänkas vara negativ för en patient med status asthmaticus. Sammantaget menar jag därför att det inte var fel att inkludera patienter med status asthmaticus.

Konklusion: Jag menar att de exklusions- samt inklusionskriterier för studien var korrekta.

**5. Var det nödvändigt att utforma särskilda regler eller vidta speciella åtgärder innan för att genomföra detta forskningsprojekt? Om ja-vilka?**

I de handlingar som jag har kunnat ta del av så framkommer det, som jag tidigare påpekat, att studien planlagts korrekt. Jag menar att de etiska överväganden som faktiskt granskades och fastslogs av etiska kommittén är rimliga och stämmer väl överens med studier som jag själv varit och är involverad i. Det är omöjligt att försöka få patientens medgivande i en situation med hjärtstopp då denne är medvetslös. Det är inte heller möjligt och dessutom helt orimligt med tanke av den urakuta situation som hjärtstopp är, och de omedelbara behandlingsinsatser som krävs, att söka medgivande från eventuellt närvarande närstående. Jag anser därför att studien skett och följt goda etiska principer. Det framgår att information till berörd personal gjorts och att studieledarna dessutom själva deltagit som försöksledare i studien. De har även gett information till ambulanspersonal samt varit tillgängliga för frågor.

Konklusion: Min bedömning är därför att särskilda regler eller speciella åtgärder utöver det som är brukligt för en studie som denna ej varit nödvändiga.

**6. Om det i det sakkunniga arbetet framkommer förhållande som värderas ha betydelse för våra värderingar och som inte är nämnt i mandatet, ber vi om att upplysningar inkluderas i den skakkunniges rapport.**

Det finns en ytterligare sak som jag menar att Statens helsetilsyn bör fundera över i samband med genomgång och bedömning av denna studie. Jag har nämligen sett NRK Brännpunkts inslag gällande denna studie. Det som gör mig mycket illa berörd det är hur journalisterna etiskt kan försvara sitt handlande där man medicinskt felaktigt informerar om adrenalinets effekter till anhöriga av de patienter som avlidit. Människor i kris är utsatta och bräckliga och ska enligt min bedömning inte hanteras på det sätt som journalisterna visar prov på. Jag menar att när man nu nagelfar dessa forskare så vore det mer än rimligt att journalisterna också utsätts för en liknande granskning. De som utfört och är ansvariga för studien har enligt min mening och bedömning inte gjort sig skyldiga till något fel. Trots detta har det fått konsekvenser som starkt bidragit till att en av dessa framgångsrika och behövda forskare numera är starkt begränsad att utföra forskning vid Oslo universitet. Det gör att jag funderar på hur förutsättningarna kommer att se ut för forskningen inom detta område i framtiden. Hanteringen av denna studie har redan fått en del personliga konsekvenser för både forskare och de anhöriga där journalisterna varit i kontakt med. Detta kan även få negativa effekter för framtida studier utanför Norge som i sin tur medför att vi inte kommer att kunna komma vidare med att finna nya behandlingsformer som gör det möjligt att rädda fler människoliv hos dem som får hjärtstopp.

Uppsala 2010-01-12



Sten Rubertsson, Professor, Överläkare  
E-mail: [sten.rubertsson@akademiska.se](mailto:sten.rubertsson@akademiska.se)  
Mobiltelefon: +46708693996