

Silje Skrede, PhD, lege
Haukeland universitetssjukehus

Vår ref. 2013/174

Deres ref.

Dato: 13.11.2013

Serumnivåer av lipider og medikamenter hos pasienter som behandles med antipsykotika

Prosjektleders prosjektbeskrivelse

”Antipsykotiske medikamenter brukes for å behandle psykoser, både hos pasienter med schizofreni, bipolar lidelse og uspesifikke psykoser. De er helt nødvendige i behandlingen, men har til dels alvorlige metabolske bivirkninger, som vektøkning, diabetes og økte nivåer av fettstoffer i blodet. Disse metabolske virkningene bidrar til økt risiko for hjerte-karsykdom hos pasientene. Spesielt to medikamenter, olanzapin og clozapin, gir overvekt og økning av fettstoffer i blod. Det er imidlertid usikkert hvordan medikamentene utløser metabolske bivirkninger, om de er avhengige av medikamentdosen, og om fettstoffene faktisk påvirker hvordan medikamentene transporteres i blod og når hjernen, der de utøver sin virkning. Man ønsker derfor å bruke data for serumnivåer av clozapin eller olanzapin, og fettstoffer i rutineprøver fra pasienter som har fått målt begge deler, og undersøke om høye medikamentnivåer gir høye nivåer av fettstoffer i blod. Videre vil man utføre korrelasjonsanalyser for medikamentkonsentrasjon/ulike lipidparametre, og korrigere for faktorer som kjønn, alder, BMI og røyking, basert på opplysninger hentet fra rekvisisjonskjema.”

Forsker beskriver videre at antallet forskningsdeltakere kan bli opp mot 1600. ”Utgangspunktet for dette antallet er antallet pasienter Diakonhjemmet sykehus har mottatt prøver for s-clozapin-quantifisering fra i løpet av en toårsperiode, 160 pasienter. Man ønsker å sammenlikne disse prøvene med prøver tatt av pasienter behandlet med olanzapin, omkring like mange pasienter, samt med prøver fra pasienter som har fått antipsykotiske medikamenter som antas å ha mindre uttalte metabolske bivirkninger, omkring 300 pasienter (denne gruppen blir noe mer heterogen enn de rene clozapin- og olanzapingruppen, og dermed større for å kunne analysere undergrupper). Dette utgjør til sammen 620 pasienter. Dersom data fra disse pasientene gir interessante resultater, ønsker vi å utvide datainnsamlingsperioden med tre år, dvs. til sammen 5 år; dette vil medføre at en kommer opp i omkring 1500 pasienter.”

Saksbehandling i REK

Søknad om forhåndsgodkjenning ble behandlet av REK Vest i møtet 15.8.13.

Komiteen mente at prosjektet med fordel kunne utføres mer kontrollert med en prospektiv datainnsamling og avsto på dette grunnlag søknaden om fritak fra samtykkekravet. Komiteen ba om at det ble innhentet samtykke fra pasientene før datainnsamlingen ble satt i gang og begrunnet avslaget på søknad om fritak fra samtykkekravet med at studien, slik den var lagt opp, manglet tilstrekkelig vitenskapelig verdi. Imidlertid mener komiteen at datainnsamlingen kan gjennomføres retrospektivt forutsatt at det innhentes samtykke fra pasientene. Prosjektleder påklagde avgjørelsen 12.9.13 med følgende begrunnelse:

”Prosjektet er viktig å gjennomføre som planlagt. Studien er en retrospektiv gjennomgang av serummålinger der resultatene allerede er kjent for behandlende lege og pasienten skal ha mottatt adekvat behandling. Datainnsamlingen vil således ikke påvirke pasientenes individuelle behandling eller integritet. Videre opplyser prosjektleder at pasientgruppen har mange utfordringer som gjør samtykkeinnhenting vanskelig å gjennomføre. Pasientgruppen er uttalt skeptiske til behandlingen de mottar og en forespørsel om å delta i en forskningsstudie som fokuserer på negative behandlingsekvenser vil med sannsynlighet kunne føre til at pasientene avbryter nødvendig vedlikeholdsbehandling. Det legges også vekt på at mange vil kunne oppleve det å bli kontaktet som belastende. Prosjektleder legger videre vekt på at det i dag finnes lite kunnskap om psykiatriske medikamenters lipidpåvirkning og da spesielt i forhold til dosevalg. Pasientgruppen har en redusert levealder i forhold til normalbefolkningen som kan forklares med de somatiske helseproblemene pasientgruppen opplever som følge av medisiner. Å fremskaffe mer kunnskap om disse somatiske bivirkningene blir viktig i arbeidet med å gi bedre oppfølging til denne pasientgruppen.”

Klagen ble behandlet av REK Vest i komitemøtet 19.9.13. Det ble henvist til helseforskningsloven § 35 som setter rammer for REKs vurdering av fritaksspørsmålet, forskning må være av vesentlig interesse for samfunnet og hensynet til deltakernes velferd og integritet må være ivaretatt. Komiteen kunne heller ikke se at prosjektleder hadde gitt nye opplysninger som styrket studiens vitenskapelige verdi. Komiteen opprettholdt derfor sitt vedtak fra 15.8.13 og videresendte klagen til NEM.

NEMs vurdering

NEM tok klagen til behandling på møtet 28.10.13. Komiteens vedtak er endelig og kan ikke påklages.

NEM mener at forskningsspørsmålene er viktige. Det er nyttig å få mer kunnskap om sammenhenger mellom ulike legemidler, doser, behandlingsvarighet, serumkonsentrasjoner og lipidprofiler samt hvordan legemidlene utløser metabolske bivirkninger og om hvordan lipidene påvirker legemidlenes transport til hjernen.

Prosjektleder søker i klagen om fritak fra samtykkekravet for å kunne gjennomføre studien ved å innhente allerede innsamlede opplysninger om serumkonsentrasjon av medikamentene clozapin eller olanzapin, og lipidprofil fra Først medisinsk laboratorium og Diakonhjemmet Sykehus. REK gir ikke omsøkte tillatelse og krever at det innhentes samtykke. Selv om clozapin og olanzapin er de eneste legemidlene som er nevnt, antar NEM at også data fra øvrige legemidler nevnt i den opprinnelig søknaden fortsatt skal inngå i studien.

NEM har lagt til grunn at hovedregelen er å innhente samtykke jf. hfl. § 13. Det innebærer i følge forarbeidene til loven at det kreves en kvalifisert begrunnelse for å gjøre unntak. Innhenting av samtykke må være vanskelig, sml. hfl. § 15. Rene bekvemmelighetshensyn er ikke tilstrekkelig. I tillegg følger det direkte av ordlyden at unntak fra samtykke (herunder fritak fra taushetsplikt) bare kan ”skje dersom slik forskning er av vesentlig interesse for samfunnet og hensynet til deltakernes velferd og integritet er ivaretatt.” Alle de tre nevnte vilkårene er selvstendige og må være oppfylt.

NEM er bekymret for at den planlagte studien ikke er egnet til å besvare fremsatte forskningsspørsmål. Det gis ikke tilgang til viktige justeringsdata som bruk av lipidsenkende og andre legemidler, varighet av bruk av ulike typer antipsykotika og dosering av disse. Studien mangler også en reell kontrollgruppe og "baseline"-data på lipidnivåer. I tillegg fremstår beskrivelsen av utvalget uklart i det man "tenker å utvide fra ca.600 til 1500 (1600?) pasienter avhengig av om data fra disse pasientene gir interessante resultater" uten at det er nærmere angitt hva dette betyr. NEM støtter derfor REKs syn på at undersøkelsen bør designes som en prospektiv studie, der man har bedre kontroll på konfunderende faktorer og unngår muligheten for alvorlig bias i prosjektet. NEM vurderer ikke samfunnsnyttens ved prosjektet som tilstrekkelig til at det innvilges fritak fra å innhente samtykke.

NEM var i tvil om prosjektets forsvarlighet, jf hfl § 5, gitt at man ved omsøkte design har betydelig risiko for å frembringe ugyldig kunnskap, som igjen kan bli brukt som beslutningsgrunnlag for fremtidig behandling. Komiteen valgte likevel ikke å gå til det drastiske skritt å omgjøre REKs godkjenning til søkers ugunst. NEM vil imidlertid ikke anbefale at det valgte design benyttes og ber i motsatt fall om at det utvises nøkternhet og kritisk blikk på data ved analyse og ved presentasjon av eventuelle funn.

Vedtak

NEM forkaster klagen. REKs vilkår om at det må innhentes samtykke opprettholdes.

Hilsen



Dag Bruusgaard
Professor dr.med.
leder av NEM



Jacob C Hølen
sekretariatsleder i NEM, PhD

Kopi

REK

Forskningsansvarlig:

Diakonhjemmet sykehus postmottak@diakonsyk.no

Helse Bergen HF postmottak@helse-bergen.no