

De 10 trin

Håndtering af alvorlige hændelser i kliniske lægemiddelforsøg

Trombosecenter Aalborg

Kardiologisk Afdeling

Aalborg Universitetshospital

Bettina Mortensen, bettina.mortensen@rn.dk

Camilla Fragtrup Hellum, c.hellum@rn.dk

Indholdsfortegnelse

1. Forkortelser	1
2. Indledning	2
3. Trin 1: Underretning internt	3
3.1 Underretning af forsøgscentrets personale	3
3.2 Underretning af CRA/monitor, CRO-firma og sponsor	3
4. Trin 2: Indberetning af hændelsen til sponsor	4
4.1 Indberetning at SAE	4
4.2 Indberetning af Serious ADR	4
4.3 Indberetning af SUSAR	5
5. Trin 3: Dokumentation af den alvorlige hændelse	6
5.1 Dokumentation i patientjournal	6
5.2 Dokumentation i form af korrespondance	6
6. Trin 4: Forsøgspersoner og pårørende	8
6.1 Kontakt til de øvrige forsøgspersoner	8
6.2 Den videre behandlingsplan	8
6.3 Kontakt til de pårørende	9
7. Trin 5: Underretning eksternt	10
7.1 Underretning af Sundhedsstyrelsen	10
7.2 Underretning af Videnskabsetisk Komité (VEK)	10
7.3 Underretning af politi	10
7.4 Underretning af embedslæge	11
7.5 Underretning af forskningschef	11

7.6 Underretning af afdelingsledelse	11
7.7 Underretning af sygehusledelse	11
7.8 Underretning af øvrige projektsygeplejersker	11
7.9 Underretning af personalet på sengeafdeling	11
8. Trin 6: Henvendelse til eksterne instanser	12
8.1 Kapel	12
8.2 Patologisk Institut	12
8.3 Retsmedicinsk Institut	12
8.4 Juridisk bistand	12
8.5 Kommunikationskonsulenter ved regionen	13
9. Trin 7: Debriefing af involveret personale	14
9.1 Debriefing	14
9.2 Forslag til spørgsmål i forbindelse med debriefing	14
9.3 Kompetencer hos personen, der debriefer	15
10. Trin 8: Udfærdigelse af forløbsbeskrivelse	16
10.1 Forløbsbeskrivelse	16
11. Trin 9: Afblinding af forsøgsmedicin	17
11.1 Afblinding af forsøgsmedicin	17
12. Trin 10: Forsikring af forsøgspersoner	19
12.1 Patientskadeordningen.....	19
12.2 Produktansvarsforsikring	19
12.3 HCT-forsikring.....	20
13. Referencer	21

1. Forkortelser

ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
CRA	Clinical Research Associate
CRO	Contract Research Organisation
DNVK	Den Nationale Videnskabsetiske Komité
GCP	Good Clinical Practice
PI	Principal Investigator
SAE	Serious Adverse Event
Serious ADR	Serious Adverse Drug Reaction
SI	Subinvestigator
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TMF	Trial Master File
VEK	Videnskabsetisk Komité

2. Indledning

Formålet med at udarbejde disse retningslinjer er at sikre en professionel og omsorgsfuld håndtering af såvel forsøgspersoner som pårørende, det involverede personale, presse og offentlighed i forbindelse med alvorlige hændelser i kliniske lægemiddelforsøg. Det drejer sig om forsøg, hvor sponsor er et medicinalfirma. Det kan enten være sponsor eller et CRO-firma, der kører forsøget.

Retningslinjerne består af 10 trin. Hvert trin er grundigt beskrevet med fakta og handlingsplaner for, hvordan hvert enkelt trin kan håndteres.

For at gøre retningslinjerne mere overskuelige og håndterbare, er der udarbejdet et actioncard i lommeformat, hvor De 10 trin står nævnt med underpunkter.

“De 10 trin” skal ikke nødvendigvis tages i rækkefølgen 1 til 10. Det er situationen og hændelsen, der afgør prioriteringen af trinene. Kun de trin, der er relevante i forhold til hændelsen, bør gennemgås.

Det er forsøgspersonalet, der afgør, hvad der er vigtigt/aktuelt i situationen.

Selv om disse retningslinjer og actioncardet tager udgangspunkt i kliniske lægemiddelforsøg, hvor sponsor er et medicinalfirma, vil nogle af nedenstående trin kunne anvendes i andre slags forsøg samt i forbindelse med alvorlige hændelser på en sengeafdeling eller i et ambulatorium.

3. Trin 1: Underretning internt

Forsøgspersonalet skal kontaktes og underrettes om den alvorlige hændelse. Den ansvarlige projektsygeplejerske på forsøgscentret har det overordnede ansvar for at underrette det øvrige forsøgspersonale, herunder principal investigator (PI) og Contract Research Associate (CRA)/monitor. Derudover skal projektsygeplejersken sikre sig, at Contract Research Organisation (CRO) og sponsor underrettes om hændelsen. Det er PI's ansvar, at CRO-firma og sponsor bliver underrettet.

3.1 Underretning af forsøgscentrets personale

De første, den ansvarlige projektsygeplejerske skal kontakte, er PI og subinvestigatorerne (SI). Det er PI, der har det overordnede ansvar for det kliniske lægemiddelforsøg på forsøgscentret og dermed også for forsøgspersonernes sikkerhed. Hvis der er flere SI på forsøgscentret, vil det være en god ide, at disse fordeler lægemiddelforsøgene imellem sig, så der er én SI, der har et dybdegående kendskab til protokollen og forsøgsmedicinen i det enkelte forsøg. De øvrige SI vil så have et mere overfladisk kendskab til den pågældende protokol.

Den ansvarlige projektsygeplejerske har sammen med PI og den SI, der har dybdegående kendskab til protokollen, ansvaret for løbende opfølgning og status på situationen, ajourføring af det øvrige forsøgspersonale samt uddelegering af diverse opgaver i forbindelse med den alvorlige hændelse.

PI eller SI har ansvaret for at kontakte og informere afdelingens forskningsansvarlige læge om hændelsen, mens den ansvarlige projektsygeplejerske skal informere den nærmeste sygeplejefaglige leder.

3.2 Underretning af CRA/monitor, CRO-firma og sponsor

Den ansvarlige projektsygeplejerske vil samtidig med ovenstående underrette CRA/monitor om den alvorlige hændelse. CRA/monitor kan være ansat i et CRO-firma, et medicinalfirma eller en GCP-enhed. PI er ansvarlig for underretning af CRO-firma, sponsor og GCP-enhed.

4. Trin 2: Indberetning af alvorlige hændelser til sponsor

I et klinisk lægemiddelforsøg skal alvorlige hændelser indberettes med det samme. Det gælder Serious Adverse Event (SAE), Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR) og Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR). Hvis en forsøgsperson dør i et forsøg, skal det i første omgang indberettes som en SAE. Hvis det så efterfølgende vurderes, at dødsfaldet er en bivirkning til forsøgsmedicinen, skal der indberettes en Serious ADR. Hvis der fremkommer oplysninger, der gør, at det formodes, at hændelsen er en uventet alvorlig bivirkning, skal den indberettes som en SUSAR. Det er PI eller SI, der tager beslutning herom, og det er PI eller SI, der har ansvaret for, at hændelsen indberettes til sponsor. Sponsor har derefter forpligtigelser i forhold til videre indberetning til myndighederne. Her er det vigtigt at vide, om der er tale om en SAE, en Serious ADR eller en SUSAR (1-4).

4.1 Indberetning af SAE

En SAE defineres af "ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice", som enhver utilsigtet medicinsk hændelse, som uanset dosis (1):

- resulterer i død
- er livstruende
- kræver indlæggelse eller forlængelse af en indlæggelse
- resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet/uarbejdsdygtighed
- er en medfødt anomali/misdannelse.

Ifølge "Bekendtgørelse om kliniske forsøg med lægemidler på mennesker" skal en SAE øjeblikkeligt indberettes til sponsor, når forsøgscetret har fået kendskab dertil (5, § 6-7). Ifølge de fleste protokoller skal en SAE være indberettet inden for 24 timer efter, at forsøgscetret har fået kendskab til hændelsen. PI eller SI skal underskrive indberetningen, inden den faxes, og den skal følges op af en detaljeret skriftlig rapport. Der vil løbende blive fulgt op på hændelsen. Opfølgingsrapporterne vil blive nummereret, og hver gang der kommer nye informationer, skal der laves en ny opfølgingsrapport.

Ved indberetning af dødsfald skal PI/SI fremsende alle yderligere oplysninger, som sponsor måtte bede om.

4.2 Indberetning af serious ADR

Hvis hændelsen skønnes at være en bivirkning, som skyldes medicinen, er der tale om en Adverse Drug Reaction (ADR), og hvis bivirkningen er alvorlig, er der tale om en Serious ADR.

Ifølge "ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice" skal en serious ADR indberettes på samme måde og efter samme principper som en SAE (1 afsnit 1.50 og 4.11).

4.3 Indberetning af SUSAR

Hvis hændelsen skyldes en formodet og uventet alvorlig bivirkning, kaldes den en SUSAR.

Ifølge "Bekendtgørelse om kliniske forsøg med lægemidler på mennesker" skal indberetningen ske øjeblikkeligt, så snart forsøgscentret har fået kendskab til, at der kan være tale om formodet, uventet og alvorlig bivirkning i forhold til forsøgsmedicinen (5, § 6-7). Dette af hensyn til de øvrige forsøgspersoners sikkerhed.

Det er PI, der har ansvaret for at indberette en SUSAR til sponsor.

Sponsor har en række forpligtelser i forhold til den videre indberetning til Sundhedsstyrelsen (5, § 8).

Det er vigtigt at få alle detaljer med i opfølgingsrapporten, uanset om de vurderes at være relevante i forhold til den pågældende hændelse.

Sponsor og PI finder i samråd ud af, hvem der skal indberette SUSAR til VEK (2).

5. Trin 3: Dokumentation af den alvorlige hændelse

Dokumentation er meget vigtig i forhold til alvorlige hændelser i kliniske lægemiddelforsøg. Derfor skal journalnotater, mailkorrespondance og indberetning af SAE/SUSAR altid gemmes. Hvor lang tid, de forskellige dokumenter skal gemmes, vil være beskrevet i protokollen. I dansk lovgivning vil det endvidere være beskrevet, hvilke krav der stilles i Danmark. Det vil altid være protokollen (sponsor), der skal følges i et klinisk lægemiddelforsøg (6, § 12).

”If it is not written down – it did not happen”

5.1 Dokumentation i patientjournal

I forbindelse med kliniske lægemiddelforsøg skal alvorlige hændelser dokumenteres i patientjournalen af hensyn til forsøgspersonernes sikkerhed.

Ifølge “Lov om autorisation af sundhedspersoner og om sundhedsfaglig virksomhed” skal der føres journal, når der foretages en undersøgelse eller behandling af en patient/forsøgsperson (7). Patientjournalen skal indeholde de oplysninger, der er nødvendige for god og sikker patientkontakt.

Endvidere skal en patientjournal indeholde oplysninger om patientens/forsøgspersonens tilstand, den planlagte og den udførte behandling.

En patientjournal skal føres på dansk. Telefonkontakt til en patient/forsøgsperson skal føres i journalen, hvis det er et led i behandlingen (6).

Endvidere skal det fremgå af journalen hvilken mundtlig og skriftlig information, der er givet, og at patienten/forsøgspersonen har accepteret undersøgelsen/behandlingen.

Ifølge lovgivningen skal rettelser stå tydeligt. Det sikres ved, at den oprindelige tekst bevares med en overstregning. Det skal fremgå, hvem der har rettet og hvornår, ved anførelse af dato og initialer på den person, der har rettet en tekst (6).

Sponsor kan ligeledes have regler for, hvordan en alvorlig hændelse dokumenteres i en patientjournal. Det vil fremgå af protokollen.

Hvis et forsikringselskab ønsker aktindsigt i en patientjournal, skal PI godkende dette. Det kan være i forbindelse med erstatningssager.

5.2 Dokumentation i form af korrespondance

Al korrespondance, der foregår i et klinisk lægemiddelforsøg, skal gemmes. Korrespondancen opbevares i Trial Master File (TMF) og bruges som dokumentation for den løbende kontakt, der foregår med CRO, CRA

og sponsor i relation til forsøget og forsøgspersonerne. Man vil ud af korrespondancen kunne se hvilke aftaler, der er lavet. Dette er vigtig dokumentation, især hvis aftalerne afviger fra protokollen.

Det er vigtigt at være opmærksom på, at telefonsamtaler ligeledes skal dokumenteres. Hvis der laves aftaler pr. telefon, skal forsøgscentret efterfølgende sørge for at få en bekræftelse af aftalen pr. e-mail.

Dokumentation i form af forløbsbeskrivelse

Se senere.

6. Trin 4: Forsøgspersoner og pårørende

Hvis der er sket en alvorlig hændelse i et klinisk lægemiddelforsøg, skal der hurtigt tages stilling til forsøgspersonernes sikkerhed. Det gælder såvel i forhold til den forsøgsperson, hvorpå der er indberettet en alvorlig hændelse, som de øvrige forsøgspersoner (8, § 1). Både sponsor og PI er ansvarlige for dette.

Der skal endvidere være god og tæt kontakt til forsøgspersonerne og deres pårørende.

6.1 Kontakt til de øvrige forsøgspersoner

Der skal tages stilling til, hvorvidt de øvrige forsøgspersoner skal kontaktes. Det vil være sponsor eller Sundhedsstyrelsen, der tager stilling til dette.

Såfremt en forsøgsperson skal kontaktes, skal der, afhængigt af den information, der skal gives, tages stilling til, om det skal foregå:

- pr. brev
- pr. telefon
- ved indkaldelse til ekstra besøg på klinikken.

Der skal endvidere tages stilling til, hvem der skal kontakte forsøgspersonerne. Dette kan ligeledes afhænge af hvilken information, der skal gives. Der skal vælges én af følgende tre muligheder:

- PI
- SI
- Projektsygeplejerske.

6.2 Den videre behandlingsplan

Såfremt forsøgspersonerne skal indkaldes til ekstra besøg, er det en god idé, at en pårørende er til stede.

Hvis situationen er så alvorlig, at de øvrige forsøgspersoner skal indlægges til observation, skal det klarlægges, hvorledes indlæggelsen skal foregå. Det er sponsor, der i samarbejde med Safety Board, hvis et sådan forefindes, bestemmer, om forsøgspersonerne skal indlægges.

Indlæggelsen skal foregå på følgende måde:

- Transporten til sygehuset skal vurderes, inden der tages kontakt til forsøgspersonerne. Skal den af sikkerhedsmæssige hensyn foregå med ambulance, eller skal den foregå med taxa? Forsøgspersonerne kan blive så nervøse, at det kan påvirke deres opmærksomhed i trafikken, hvorfor det frarådes, at de selv kører bil. Transporten af forsøgspersonerne er en lægelig beslutning.

- PI/SI kontakter forsøgspersonerne.
- PI/SI skal kontakte forvagten i afdelingen og varsle indlæggelserne, hvorefter forvagten kontakter afdelingen.
- Én af projektsygeplejerskerne skal være til stede for at tage imod forsøgspersonerne på den afdeling, hvor de indlægges. Dels for at forsøgspersonerne møder en, de kender og dermed føler sig trygge, og dels for at informere afdelingens personale. Den projektsygeplejerske, der modtager forsøgspersonerne, skal følge op på den information, der er givet pr. telefon af PI/SI.
- Forsøgspersonerne skal informeres om, hvad der er sket.
- Der bør skaffes en protokol til afdelingen.

6.3 Kontakt til de pårørende

Der skal være god og tæt kontakt til de pårørende, og de skal underrettes om de tiltag/undersøgelser, der planlægges. For at de pårørende kan føle sig trygge i forløbet, bør der løbende tages kontakt til dem.

De pårørende skal tilbydes en kontaktperson, de kan kontakte ved behov.

De pårørende skal endvidere tilbydes samtale med det involverede forsøgspersonale og PI. Hændelsesforløbet tales igennem, og der skal være mulighed for at stille spørgsmål. Samtalen skal finde sted, når de pårørende er klar til det, og der skal afsættes god tid. Ved samtalen tages der hensyn til, at de pårørende kan være i krise, og hvor i kriseforløbet de befinder sig (9).

Afhængigt af de pårørendes behov kan der tilbydes en opfølgningssamtale. Tidspunktet kan fastsættes, når de pårørende har brug for det. Hvis hændelsen resulterede i dødsfald, kan det være en fordel at vente med opfølgningssamtalen, til den endelige obduktionsrapport er modtaget (efter ca. 3-4 måneder).

7. Trin 5: Underretning eksternt

Ved alvorlige hændelser i kliniske lægemiddelforsøg involveres mange forskellige fagpersoner og myndigheder. Disse fagpersoner og myndigheder skal straks underrettes om hændelsen.

7.1 Underretning af Sundhedsstyrelsen

Lægemiddelstyrelsen blev i 2012 lagt ind under Sundhedsstyrelsen.

Der er lavet regler for indberetning til Sundhedsstyrelsen, som findes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside (3).

SUSAR: Fatale/livstruende bivirkninger rapporteres til Sundhedsstyrelsen inden 7 dage. Andre alvorlige formodede bivirkninger rapporteres til Sundhedsstyrelsen inden 15 dage, herunder hvis der er opdateringer i forhold til tidligere indmeldte bivirkninger.

Serious ADR: Der indsendes årligt en liste over serious ADR sammen med en rapport over forsøgspersonernes sikkerhed. Er forsøgspersonernes sikkerhed i spil, skal man være opmærksom herpå og ikke vente med at indberette dette til årsrapporten.

AE/ADR/SAE: Der skal være en liste over AE/ADR/SAE i den endelige rapport over forsøgets resultater (sammen med SAR/SUSAR).

7.2 Underretning af Videnskabsetisk Komité (VEK)

Der er lavet regler for indberetning til VEK, som findes på VEK's hjemmeside (2).

Vær opmærksom på ændringerne i den nye komitélov, der medfører øget bivirkningsindberetning.

Den nye komitélov, Lov nr. 593 af 14. juni 2011, trådte i kraft 1. januar 2012 og kan ses på retsinformations hjemmeside (8) eller via link på Den Nationale Videnskabsetiske Komités hjemmeside (3).

SUSAR: PI eller sponsor skal omgående underrette VEK, hvis der under forsøget opstår formodet alvorlige uventede bivirkninger (SUSAR).

SAE: Der skal årligt indsendes en liste med alle SAE (inkl. SAR og SUSAR) sammen med en rapport over forsøgspersonernes sikkerhed (inkl. AE /AR).

7.3 Underretning af politi

Politiet skal kontaktes, hvis hændelsen medfører uventet død i hjemmet, og skal underrettes om retslægelig obduktion. Der tages kontakt til vagtchefen hos politiet. Obduktionsrapporten samt den

endelige rapport er politiets ejendom, og det er embedslægen, der skal give tilladelse til, om politiet må udlevere obduktionsrapporten til forsøgscentret.

7.4 Underretning af embedslæge

PI eller SI skal orientere embedslægen om hændelsen og den planlagte obduktion eller den retslægelige obduktion.

Embedslægen modtager både den foreløbige obduktionsrapport samt den endelige rapport. Ved retslægelig obduktion vil den endelige rapport først være færdig efter ca. 3-4 måneder. Hvis forsøgscentret skal bruge rapporten, skal embedslægen give tilladelse til, at politiet må udlevere den.

7.5 Underretning af forskningschef

PI eller SI skal underrette forskningschefen om hændelsen. Forskningschefen kan, via sin ekspertise, være behjælpelig med underretning af andre instanser. (Se trin 6).

7.6 Underretning af afdelingsledelse

Da det drejer sig om kliniske lægemiddelforsøg i afdelingen, skal PI eller SI underrette den ledende overlæge om hændelsen. Den ansvarlige projektsygeplejerske har ansvaret for, at den øverste ansvarlige sygeplejefaglige ledelse i afdelingen bliver underrettet om hændelsen.

7.7 Underretning af sygehusledelse

Sygehusledelsen skal underrettes om hændelsen, da det har stor betydning i forhold til en eventuel presseomtale.

7.8 Underretning af projektsygeplejersker

Det er en fordel, at de øvrige projektsygeplejersker i afdelingen er underrettet om hændelsen, da der kan komme spørgsmål fra sengeafdelingernes personale. Projektsygeplejerskerne vil ved spørgsmål kunne henvise til det involverede forsøgspersonale.

7.9 Underretning af personale på sengeafdeling

Hvis hændelsen resulterer i indlæggelse af de øvrige forsøgspersoner, skal PI eller SI orientere afdelingens læger om hændelsen. Den ansvarlige projektsygeplejerske har ansvaret for, at sygeplejerskerne i afdelingen orienteres om hændelsen.

8. Trin 6: Henvendelse til eksterne instanser

I forbindelse med alvorlige hændelser i kliniske lægemiddelforsøg er der en del instanser, der skal kontaktes. Det er forsøgspersonalet, den forskningsansvarlige læge og eventuelt forskningschefen, der beslutter hvilke instanser, der skal kontaktes. Det er den pågældende hændelse, der er afgørende for, hvilke af nedenstående instanser, det er nødvendigt at kontakte.

Hvis hændelsen medfører uventet død, skal de fleste af de nedenstående instanser kontaktes. Instanserne står i vilkårlig rækkefølge:

8.1 Kapel

Kapellet kan kontaktes med henblik på afklaring af eventuelle spørgsmål, hvis forsøgspersonen er overflyttet dertil. Kapellet skal orienteres, hvis der skal laves obduktion eller retslægelig obduktion.

8.2 Patologisk Institut

Patologisk Institut står for obduktion og kan kontaktes, hvis der er spørgsmål i forbindelse med en eventuel obduktion. Patologisk Institut skal ligeledes kontaktes, hvis der ønskes et retslægelig obduktion i stedet for obduktion.

8.3 Retsmedicinsk Institut

Hvis der skal laves retslægelig obduktion, foregår det på Retsmedicinsk Institut. En retslægelig obduktion kan også indeholde en kemisk analyse af forsøgsmedicinen. Den kemiske sammensætning af forsøgsmedicin er ofte ukendt, og det kan være nødvendigt at sende medicinen til kemisk analyse på Kemisk Institut. En kemisk analyse kan tage op til 3-4 måneder.

Der vil løbende foregå et samarbejde mellem Retsmedicinsk Institut og forsøgscentret.

8.4 Juridisk bistand

Alle forsøgscentre/sygehuse har jurister ansat til at yde juridisk bistand i forbindelse med kliniske lægemiddelforsøg, herunder godkendelse af samarbejdskontrakterne mellem sponsor og forsøgsstedet.

En samarbejdskontrakt mellem sponsor og forsøgsstedet skal, inden den skrives under af forsøgsstedet, gennemgås og godkendes af en jurist. I en kontrakt vil det være beskrevet, hvorledes forsøgspersonerne er forsikret. Hvis der i forbindelse med en alvorlig hændelse er spørgsmål vedrørende forsikring eller andre juridiske spørgsmål, kan der tages kontakt til de jurister, der er ansvarlige for samarbejdskontrakten.

8.5 Kommunikationskonsulenter ved regionen

Der bør være retningslinjer for pressehåndtering og medieberedskab på alle regioners hjemmesider. I Region Nordjylland er der lavet retningslinjer for "Akut presseberedskab", som vil kunne anvendes, hvis der skal laves en pressemeddelelse (10). Kommunikationskonsulenter ansat ved regionen kan være behjælpelige i forhold til pressehåndtering.

Hvis der er risiko for, at en alvorlig hændelse kan komme i medierne, er det vigtigt, at sygehuset og det involverede personale er på forkant med tingene og forbereder sig på en evt. "mediestorm". Dette kan gøres ved at lave et akut presseberedskab, der inkluderer hvilke personer, der må udtale sig, og hvordan de må udtale sig. Det er vigtigt at få meldt ud, at sygehuset har overholdt alle forskrifter i forbindelse med det kliniske lægemiddelforsøg. Desuden kan det være vigtigt at have en pressemeddelelse klar, såfremt sagen skulle komme frem i medierne. En pressemeddelelse bør indeholde (10):

- hvem er offentlig talsperson
- hvem kan kontaktes ved spørgsmål
- en kort orientering om forsøget
- en kort orientering om dødsfaldet
- en understregning af, at sygehuset har overholdt alle forskrifter.

Der bør endvidere skrives en kort orientering, som skal være klar til at sende til alle medarbejdere ansat ved sygehuset, så de orienteres, inden pressemeddelelsen udsendes.

9. Trin 7: Debriefing af involveret personale

Der skal drages omsorg for det personale, der har været involveret i en alvorlig hændelse. Dette for at undgå, at det involverede personale oplever unødigt stress og belastning.

Formålet med debriefing er at hjælpe personalet med at håndtere de reaktioner, der kan opstå efter at have været involveret i en voldsom hændelse. Derudover kan det give dem mulighed for at dele oplevelsen samt at lære af hændelsen. Der skal være fokus på bl.a. åbenhed, vidensdeling og læring.

Debriefing af det involverede personale skal finde sted så hurtigt som muligt og lige så snart, situationen tillader det (11).

9.1 Debriefing

Den nærmeste leder eller ansvarshavende skal sikre, at der iværksættes en debriefing af personalet, samt at der løbende følges op på hændelsen. Lederen kan evt. rekvirere hjælp fra regionens Kontor for Arbejds miljø eller sundhedsfaglig supervision og vejledning

Det kan være forskelligt fra sygehus til sygehus, hvordan man tackler hændelser. På Aalborg Universitetshospital har man valgt at definere en akut situation i to underkategorier (12):

- **Voldsomme hændelser:** Er hændelser, som det tværfaglige personale på Aalborg Universitetshospital selv kan håndtere, bl.a. ved at mobilisere fagpersoner på sygehuset (læge, sygeplejerske, socialrådgiver, præst eller sundhedsfaglig supervision og vejledning).
- **Ekstreme hændelser:** Er hændelser, som det tværfaglige personale på Aalborg Universitetshospital ikke selv kan håndtere, og hvor der mobiliseres ekstern hjælp. Ledelsen skal vurdere, om det er tilstrækkeligt at mobilisere en psykolog gennem sygesikringens tilbud om psykologhjælp via egen læge eller vagtlæge, eller om der er brug for en akut psykolog via Psykologernes Net, tlf. 70 23 33 09. Der kan maks. tilbydes 5 samtaler.

9.2 Forslag til spørgsmål i forbindelse med debriefing (12)

- Hvad skete der? – Start evt. med en runde, hvor den enkelte fortæller sin oplevelse af forløbet uden afbrydelser. – Husk, at oplevelser kan være forskellige og påvirke personer forskelligt.
- Er der skyldfølelse hos personalet?
- Fungere samarbejdet?
- Hvordan var tonen?

- Hvad blev der sagt?
- Ændringsforslag til behandling/forløbet?
- Hvad skal efterfølgende meldes ud i afdelingen?
- Aftale om opfølgning!
- Hvem er ansvarlig for hvad?
- Personlige behov?
- Kan der konkluderes på noget? Læring om hændelsen?
- Ændringsforslag til organisationen?

9.3 Kompetencer hos personen, der debriefer

Det er vigtigt at overveje, hvilke kompetencer den person, der debriefer personalet, skal have. Det skal være en person med erfaring inden for debriefing, som kan håndtere situationen. Personen skal endvidere være i stand til at vurdere personalets akutte behov og samtidig observere personalets reaktioner, tolke på disse og efterfølgende handle ud derfra (12).

10. Trin 8: Udfærdigelse af forløbsbeskrivelse

Det involverede personale dokumenterer hændelsesforløbet ved, at hver enkelt laver en forløbsbeskrivelse (11). Forløbsbeskrivelsen skal indeholde en kronologisk beskrivelse af hændelsen samt evt. omfatte den enkelte persons tanker og følelser i forløbet.

10.1 Forløbsbeskrivelse

Det involverede personale skal starte på forløbsbeskrivelsen så hurtigt som muligt, da tanker, følelser, oplevelser og korrespondance hurtigt kan flyde sammen.

Personalet kan via de forskellige forløbsbeskrivelser rekonstruere den alvorlige hændelse og dermed skabe rum for den videre bearbejdning af de individuelle oplevelser.

Når alle har skrevet deres hændelsesforløb, kan de forskellige forløbsbeskrivelser sættes sammen og efterfølgende gemmes. Forløbsbeskrivelserne er vigtig dokumentation for hændelsen, og de kan både bruges i forbindelse med samtale med de pårørende, debriefingsmøder, og hvis sagen ender i retten.

Forløbsbeskrivelserne skal kunne findes frem ved behov.

11. Trin 9: Afblinding af forsøgsmedicin

Afblinding af forsøgsmedicin vil sige at bryde koden for at finde ud af, hvilken forsøgsmedicin forsøgspersonen får – aktiv eller placebo.

De fleste forsøg er dobbeltblindede, dvs. hverken forsøgspersonen eller forsøgspersonalet ved, om forsøgspersonen får aktiv forsøgsmedicin eller placebo.

I enkelte tilfælde kan det blive nødvendigt at afblinde, dvs. bryde koden til en forsøgspersons forsøgsmedicin. Det er kun i nødstilfælde, at man må bryde koden, f.eks. når viden om behandlingen er afgørende for varetagelsen af forsøgspersonens eller de øvrige forsøgspersoners sikkerhed.

Det skal vurderes hos hver enkelt forsøgsperson, om det er nødvendigt at afblinde forsøgsmedicinen og eventuelt hvornår i forløbet, det skal afblindes.

Det vil fremgå af protokollen, hvornår en forsøgsperson må afblindes samt hvordan, det skal foregå.

11.1 Afblinding af forsøgsmedicin

På forsøgscentret kan PI afgøre, om koden skal brydes. Forinden skal PI helst orientere sponsor eller den lægelige hotline, de fleste kliniske lægemiddelforsøg har. Hvis dette ikke kan lade sig gøre, må PI hurtigst muligt efterfølgende informere sponsor herom. PI skal dokumentere i journalen, hvornår koden er brudt samt årsagen til kodebrudet (1, afsnit 4.7).

Sponsor/Safety Board kan beslutte at afblinde en forsøgsperson i forhold til en SAE/SUSAR. Det kan specielt være i situationer, hvor der skal sendes en rapport til myndighederne.

Derudover må alle øvrige læger bryde koden på forsøgsmedicin hos den enkelte forsøgsperson i en akut situation. Det er én af grundene til, at forsøgspersonerne skal bære et deltagerkort, hvorpå der står forsøgsnummer samt telefonnummer til hotline.

Koden brydes ved at ringe til hotline, hvor man oplyser, hvilket forsøg det drejer sig om samt forsøgspersonens nummer i det kliniske lægemiddelforsøg. I enkelte tilfælde skal der benyttes en adgangskode for at kunne bryde koden (13, bilag 1 afsnit 4h).

Såfremt en forsøgsperson skal afblindes, skal denne informeres om de konsekvenser, det vil få for vedkommende. Forsøgspersonen skal øjeblikkeligt stoppe med forsøgsmedicinen, og vedkommende må ikke genoptage medicinen igen. Hvis det er muligt, skal forsøgspersonen dog helst følges i forsøget med telefonbesøg, indtil forsøget slutter. Det samme gælder for de øvrige forsøgspersoner i det kliniske

lægemiddelforsøg, hvis man vælger at afblinde alle. Det skal overvejes meget nøje, om forsøgsmedicin skal afblindes.

12. Trin 10: Forsikring af forsøgspersoner

Udgangspunktet er, at ansvaret er delt mellem forsøgscenter/PI og sponsor. Forsøgscenter/PI har ansvaret for fejlbehandling og ansvarspådragende adfærd, og sponsor har ansvar for øvrige forhold. Vær dog opmærksom på kontrakten mellem forsøgscentret og sponsor, idet parterne i kontrakten har mulighed for at fordele og definere ansvaret. Forsøgscentret/PI er omfattet af patientskadeordningen, der dækker forsøgspersonerne i alle kliniske lægemiddelforsøg. Sponsor udtager en HCT-forsikring og en produktansvarsforsikring.

Protokollen indeholder et afsnit, hvor forsøgspersonernes forsikring er beskrevet. Det vil være en god ide at være opmærksom på dette ved hvert enkelt forsøg.

12.1 Patientskadeordningen

Forsøgspersoner, der har sagt ja til deltagelse i et klinisk lægemiddelforsøg og har underskrevet informeret samtykke, er dækket af patientforsikringen på lige fod med patienter indlagt på et sygehus.

Som udgangspunkt dækkes kun fysisk skade. Erstatningen ydes kun for bivirkninger, der er værre end, hvad man med rimelighed må forvente. Ved dødsfald kan der blive tale om erstatning for tab af forsørger samt begravelsesomkostninger. Staten udbetaler en erstatning til forsøgspersonen efter erstatningsansvarsloven – dog med visse maks.-beløb pr. år og for serieskader samt kun erstatningsbeløb, der overstiger DKK 3.000. Ligeledes er skader, der skyldes fejl i forsøgsdesign/protokol, eller hvor der er erstatningsansvar efter lov om produktansvar, ikke dækket. Der gøres regres mod den ansvarlige skadevolder, herunder regres/krav mod producenten/sponsor.

Herudover kan erstatningen nedsættes eller helt bortfalde, hvis forsøgspersonen forsætligt eller groft uagtsomt har medvirket til skaden. Anmodning om erstatning behandles af Patientforsikringen og anmeldes af PI. Der skal anvendes en særlig blanket, der fås ved henvendelse til (14-15):

Patientforsikringen, Nytorv 5, 1450 København K - Tlf. 33 12 43 43

Erstatningskravet skal være anmeldt til Patientforsikringen senest 3 år efter, at patienten er blevet opmærksom på skaden. Der gælder en absolut forældelsesgrænse på 10 år.

12.2 Produktansvarsforsikring

En produktansvarsforsikring er en lægemiddelforsikring på lægemidler, der har opnået markedsføringstilladelse. Ved produktansvar forstås, at produktet ikke frembyder den sikkerhed, som man med rette kan forvente. Produktansvaret omfatter de skader, der forvoldes af en farlig egenskab eller defekt ved produktet. Det er dog yderst sjældent, at der kan gøres brug af denne forsikring ved lægemidler,

da lægemidlet skal være defekt, for at denne forsikring dækker. Ofte er der i forsikringsager tale om bivirkninger til medicin, og disse er ikke dækket af produktansvarsforsikringen, såfremt de var kendte eller ikke er mere alvorlige end, hvad man som forsøgsperson bør acceptere (14, 16).

12.3 HCT-forsikring

En HCT-forsikring er den ansvarsforsikring, sponsor udtager for enkeltstående eller flere forsøg. I forsikringsmæssig sammenhæng skelnes der mellem fase 1-, 2- og 3-forsøg samt postmarketingforsøg. Førstnævnte forsikres under HCT-dækning, og sidstnævnte forsikres under produktansvars- og/eller HCT-dækning.

13. Referencer

1. Informa healthcare. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. London. 2005.
2. Den Nationale Videnskabsetiske Komité. Forsøgsansvarlige og sponsors indberetningspligt. Indberetningspligten i lægemiddelforsøg [Internet]. København K. Available from: http://cvk.sum.dk/forskere/vejledning%20modul/kapitel%208_0/kapitel%208_2.aspx
3. Sundhedsstyrelsen. Indberetning af mistænkte uventede og alvorlige bivirkninger (SUSAR) set i kliniske forsøg (e-blanket). [Internet]. København S. [Cited 2012 Maj 14]. Available from:
4. <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/bivirkninger-og-forsog/bivirkninger/meld-en-bivirkning-eller-utilsigtet-haendelse/kliniske-forsog/indberetning-af-mistaenkte-uventede-og-a---e-blanket.aspx>
5. GCP-enhederne i Danmark – god klinisk forskning. Hændelser og bivirkninger.[Internet], GCP – Good Clinical Practice. [Cited Maj 2012]. Available from: <http://www.gcp-enhed.dk/fokus/underforsoeget/haendelserogbivirkninger/>
6. Retsinformation.dk. Bekendtgørelse om kliniske forsøg med lægemidler på mennesker. Lov nr. 295 af 26/04/2004. [Internet]. Indenrigs- og Sundhedsministeriet. [Cited 2004 Apr 26]. Available from: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=9891>
7. Retsinformation.dk. Bekendtgørelse om lægers, tandlægers, kiropraktorers, jordemødres, kliniske diætisters, kliniske tandteknikeres, tandplejeres, optikers og kontaktlinseoptikers patientjournaler (journalføring, opbevaring, videregivelse og overdragelse m.v.). Lov nr. 1373 af 12/12/2006. [Internet]. Sundhedsstyrelsen. [Cited 2006 Dec 12]. Available from: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=11055>
8. Retsinformation.dk. Lov om autorisation af sundhedspersoner og om sundhedsfaglig virksomhed. Lovbekendtgørelse nr. 451 af 22/05/2006. [Internet]. Christiansborg Slot. [Cited 2006 Maj 22]. Available from: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=10269>

9. Retsinformation.dk. Lov om videnskabsetisk behandling af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter.. Lov nr. 593 af 14/06/2011.[Internet]. Christiansborg Slot. [Cited 2011 Jun 14]. Available from:
<https://www.retsinformation.dk/forms/r0710.aspx?id=137674>
10. Psykisk omsorg og hjælp – information til pårørende med behov for hjælp og omsorg efter en ekstrem hændelse. Pjece. [Internet]. Region Nordjylland. [Cited 2009 Mar]. Available from:
<http://personalenet.rn.dk/organisation/organisationssider/sundhed/AalborgSygehus/PersonalepolitikkerRetningslinierInstrukser/Kriseberedskab%20for%20PPP/Kriseberedskabpsykiskhjælpogomsorg.pdf>
11. Presse og medier. Krisekommunikation og akut beredskab. [Internet]. Region Nordjylland. [Cited 2012 Okt 18]. Available from:
<http://personalenet.rn.dk/HjaelpTil/kommunikation/Sider/Presse.aspx>
12. Utsigtet hændelse – omsorg for personale. [Internet]. Region Nordjylland. PRI. [Cited 2012 Dec 10]. Available from:
<http://pri.rn.dk/pri/Sider/1cd1ad6b-80af-4469-be62-5a67b688fe19.aspx?sf=d4084f12-d836-4924-9180-af0c44481a32>
13. Kriseberedskab – information til personale om, hvordan du skal handle, når der opstår en akut situation. Pjece. [Internet]. Region Nordjylland. [Cited 2010]. Available from:
<http://personalenet.rn.dk/organisation/organisationssider/sundhed/AalborgSygehus/PersonalepolitikkerRetningslinierInstrukser/Kriseberedskab%20for%20PPP/Kriseberedskab.pdf>
14. Retsinformation.dk. Bekendtgørelse om god klinisk praksis i forbindelse med kliniske forsøg med lægemidler på mennesker. BEK.nr. 744 af 29/06/2006. [Internet]. Sundhedsstyrelsen. [Cited 2006 Jun 29]. Available from:
<https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=10305>
15. Forsikringer, klager- og erstatningsmuligheder. [Internet]. Lægemedelindustriforeningen LIF. [Cited 2011 Dec]. Available from:
<http://parno1.ipapercms.dk/LIF/Lifpublikationer/Pjeceklager/>
16. Patientforsikringen. [Internet]. København K. Available from: <http://www.patientforsikringen.dk/>

17. Fakta om kombineret Erhvervs- og Produktansvarsforsikring. [Internet]. Tryg Forsikring.
Available from:

http://www.tryg.dk/media/kombineret-erhvervs-produktansvarsforsikring-faktablad_75-6998.pdf

Anvendt referencesystem: Vancouver.