



BESLUT
2014-03-04

Dnr Ö 5-2014

KLAGANDE

Region Skåne
Skånehuset i Kristianstad
J A Heldunds Väg
291 89 Kristianstad

BESLUT OM ÖVERLÄMNANDE

Regionala etikprövningsnämndens i Lund, avdelning 1, beslut den 17 oktober 2013, dnr 2013/669.

SAKEN

Prövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen).

Projekttitel: Inverkan av ketamin på kognitiva funktioner hos friska forskningspersoner. EudraCT nr 2013-004182-13.

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga

Ketamin är ett smärtstillande och sederande läkemedel utnyttjat i kliniskt bruk sedan 1960-talet. Ett antal mindre, kliniska studier har sedan millennieskiftet indikerat att ketamin i låga doser även kan utnyttjas för att snabbt häva terapieresistenta depressioner.

Det finns etikgodkännande (2011/796) till en klinisk multicenterstudie i primär samverkan mellan Kliniken för intensivvård och perioperativ medicin och Psykiatri Skåne med involvering av ett antal psykiatriska kliniker och anesthesi- och intensivvårdskliniker. Multicenterstudien avser att jämföra effekter av ketamin hos patienter med svår depression gentemot nuvarande golden standard (elektrokonvulsiv behandling, ECT). I denna studie är en av parametrarna för behandlingseffekt patientens kognitiva status under och efter behandling. Hypotesen är att svårt deprimerade patienter har sämre kognitiv förmåga än icke-deprimerade. Klinisk erfarenhet talar dock för att ketamin reversibelt skulle kunna hämma kognitiva funktioner i upp till ett par dygn efter tillförsel.

Frågeställningar i den nu aktuella studien **Inverkan av ketamin på kognitiva funktioner hos friska forskningspersoner**: 1. I vilken eventuell omfattning, och i så fall hur länge, ger ketamin i låg dos som långsam intravenös infusion (enligt gällande studieprotokoll vid antidepressiv behandling) mätbar kognitiv dysfunktion hos friska forskningspersoner?

2. Vilka akuta biverkningar har ketamin i låg dos som långsam intravenös infusion hos friska forskningspersoner?

Ketamin ges säkert och rutinmässigt i betydligt högre doser och med snabbare administrerinstakt (max en minut) för klinisk smärtlindring och narkos än vad som är aktuellt i denna studie. Läkemedlet rapporteras kunna orsaka konfusion, eufori, mardrömmar, temporärt ökad puls och andningsfrekvens mm (se FASS), i synnerhet i det akuta skedet och i högre doser.

Tjugo friska frivilliga forskningspersoner rekryteras från terminerna 9,10 och 11 på läkarprogrammet vid Lunds universitet genom att forskningspersonsinformation skickas ut via studentmejl. Forskningspersonerna randomiseras enligt dubbelblindat förfarande till att vid två tillfällen få intravenösa infusioner under 40 min av saltlösning (natriumklorid 9mg/ml) med eller utan ketamin (0,5 mg/kg) enligt ett förutbestämt schema, baserat på deras individuella inklusionsnummer. Infusionerna ges under kontinuerlig professionell övervakning enligt gällande kliniska rutiner.

Kognitiv funktion testas ett och tre dygn efter varje infusionstillfälle med ett kliniskt validerat elektroniskt instrument (CANTAB, Cambridge University, UK) och med enkla tester som används kliniskt inom perioperativ medicin för bedömning av postoperativ kognitiv förmåga.

Forskarna anger att kunskaper om eventuell inverkan på kognition och eventuella övriga biverkningar av ketamin i låg dosering är av stort värde för den planerade systematiska utvärderingen av ketamin i låg dosering som alternativ till ETC vid egentlig depression.

Vid handläggningen av ärendet i regionala etikprövningsnämnden har majoriteten av nämndens ledamöter ansett att det inte föreligger hinder att godkänna studien, medan en minoritet av tre ledamöter anser att den i sin nuvarande utformning inte kan godkännas och har begärt att frågan underställs Centrala etikprövningsnämnden.

Majoriteten, som vill godkänna studien med vissa villkor, anser att studien har väl genomtänkt forskningsdesign och de friska försökspersonerna måste bedömas vara väl beslutskompetenta och välinformerade via redovisad försökspersoninformation och skriftligt samtycke. Försökspersonerna erhåller ekonomisk ersättning för deltagande i studien. Läkemedlet ges av kvalificerad personal i patientsäker miljö. Enlig majoriteten föreligger ingen fara för att försökspersonerna skulle utsättas för någon risk för fortsatt missbruk av den enda injektionen av preparat. Majoriteten anser att projektet ska godkännas med villkor att informationen till försökspersonerna ska inledas med en fråga om deltagande och att det ska framgå att ketamin är narkotikaklassat preparat samt att det ska finnas en separat samtyckesblankett som har studiens titel som rubrik.

Minoriteten ifrågasätter studiens relevans för att bedöma vilken kognitiv påverkan som kan förekomma vid ketaminbehandling av svår depression – en sjukdom som i sig innebär påverkan på kognition, koncentrationsförmåga mm. Svår depression förekommer som regel i högre ålder än vad studenter har. Dessutom förefaller det relativt säkert att övergående kognitiv dysfunktion förekommer när substansen använts som narkosmedel och smärtstillande. Enligt minoriteten förefaller det däremot angeläget att utreda kognitiv

påverkan i samband med behandling av depression med ketamin. I det tidigare av den regionala nämnden godkända projektet kommer ketamin att ges vid flera tillfällen (3 ggr per vecka i 2-4 veckor) och risken för kognitionspåverkan bör i detta fall vara större än vid en enstaka infusion. Ketamin har använts vid svår smärta och då har initialt rekommenderats en lägre dos än den som används i denna studie på friska. Det har samtidigt varnats för biverkningar.

Minoriteten bedömer att undersökningen har begränsat värde. Det borde självklart ha angetts i informationen att ketamin är narkotikaklassat. Ersättningen på 5000 kr är problematisk, eftersom det kan locka studenter att delta, kanske särskilt studenter med psykisk ohälsa. Risken för biverkningar är då större än bland helt friska försökspersoner. En läkarstuderande på termin 10 anges som medverkande i projektet. Detta är olämpligt eftersom studenter på samma kurs tillfrågas ("erbjuds" enligt informationen till försökspersonerna) att delta i undersökningen.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Enligt 5 § etikprövningsförordningen gäller vissa tidsfrister, inom vilka en regional etikprövningsnämnd ska fatta beslut beträffande ansökningar som avser kliniska läkemedelsprövningar. I detta fall är tiden 60 dagar från det att ansökningen hos nämnden var komplett. Om den regionala nämnden överlämnar ärendet till Centrala etikprövningsnämnden enligt 29 § etikprövningslagen, gäller enligt 6 § etikprövningsförordningen att den centrala nämnden ska fatta beslut inom den tid som anges i 5 §. I det här fallet har den föreskrivna tiden gått ut för länge sedan. Den regionala nämnden höll sitt sammanträde den 17 oktober 2013, men nämnden översände handlingarna i ärendet så sent att de kom in till den centrala nämnden först den 3 februari 2014. Den regionala nämndens försummelse ska rimligen inte gå ut över sökanden. Centrala etikprövningsnämnden anser sig därför böra behandla ärendet, trots att det inte kan ske inom föreskriven tid.

Ketamin är N-metyl-D-aspartat (NMDA) receptor antagonist som har använts i anestesi och smärtlindring sedan 1960-talet. Rapporter om missbruk av ketamin i flera länder finns sedan 1970-talet (Dillon et al. 2003). Berman et al. (2000) publicerade första rapporten, en preliminär studie med 7 deltagare, om låg dos av ketamin (0,5 mg/kg) som potentiellt medel att behandla depression.

Studiens primära syfte är att undersöka ketamins påverkan på kognitiva funktioner. Det framkommer inte av ansökan vilka kognitiva funktioner som kommer att testas eftersom forskarna i metodbeskrivningen enbart hänvisar till CANTAB (www.cantab.com) som innehåller flera olika kognitiva test. Kognitiva funktioner och därmed kognitiva test är beroende av individens ålder. Således är försökspersonernas ålder en viktig faktor att ta hänsyn till för att kunna tolka resultat och jämföra resultat i den planerade studien med andra studier. Centrala etikprövningsnämnden delar minoritetens uppfattning att svåra depressioner i regel förekommer i större omfattning i äldre populationer än i en grupp friska studenter som i den aktuella studien. Dessutom kan farmakokinetiken vara olika beroende på ålder och kön, något som inte tas upp i ansökan. Således finns det en betydande risk att resultat av studien inte kan användas som planerat enligt forskarna (2:1 Förväntade kunskapsvinster och möjlig

betydelse). Vidare anser nämnden att avsaknad av bedömning av kognitiva funktioner före ketaminifusion (baseline) och i omedelbar anslutning till infusionen är en betydande metodologisk brist. Även akuta biverkningar borde registreras strax efter infusionen och inte enbart efter ett dygn. Detta leder till slutsatsen att det vetenskapliga värdet av studien är litet.

Mot detta ska ställas riskerna för forskningspersonerna. De risker som nämnden noterar är övergående besvär i omedelbar anslutning till injektionerna och risker för personer med tidigare missbruk, eftersom ketamin är narkotikaklassat. Riskerna för personer med tidigare missbruk förstärks om en så stor ersättning som 5 000 kr betalas till deltagarna i studien, eftersom det kan utgöra ett särskilt incitament för personer med tidigare missbruk att delta. Denna risk bedöms som påtalig med tanke på storleken av ersättningen och att målgruppen är studenter. Det framgår inte av ansökan hur potentiella försökspersoner screenas avseende inklusionskriterier. Man planerar att rekrytera friska försökspersoner, som inte har pågående missbruk, men tidigare missbrukare utesluts inte. I övrigt bedömer nämnden, baserat på redovisningen av metodologin och tidigare studier inom området, att studien inte medför några särskilda medicinska risker för försökspersonerna.

Till det anförda kommer att den forskare som är huvudansvarig för studien anger i sitt CV att han ansvarar för undervisning på läkarlinje under termin 6-11 och i ansökan (punkt 3:2) att han är examinator för termin 8. Detta medför ett särskilt beroendeförhållande, som gör forskningspersonernas situation problematisk.

Sammanfattningsvis anser nämnden att de – i och för sig inte alltför allvarliga – riskerna för forskningspersonerna inte uppvägs av något vetenskapligt värde hos forskningsprojektet.

Centrala etikprövningsnämnden avslår ansökningen.

Detta beslut har fattats av Severin Blomstrand, Elisabet Andersson, Kickis Åhré Älgamo, Elina Mäki-Torkko, Tina Dalianis och Ann Wennerberg efter föredragning av Elina Mäki-Torkko. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit ersättarna, Bengt Gustafsson, Lena Näslund och Kjell Asplund samt kanslichefen Anna-Karin Ahlgren.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Severin Blomstrand

Närvarande

Ledamöter

Ordförande

Gunilla Hedesten Nordin

Ledamöter med vetenskaplig kompetens

Jan Rosenquist, vetenskaplig sekreterare

Birgitta Hovellius

Rolf Ljung, deltog ej i punkten 2.8 pga jäv

Lars Edvinsson

Gunvor Gard, deltog ej i punkten 2.1 pga jäv

Gunilla Nordin-Fredriksson

Margareta Östman, deltog ej i punkten 2.1 pga jäv

Ibe Lager

Företrädare för allmänna intressen

Catharina Blixen-Finecke

Gertrud Ekman

Inger Sandell Norén

Lars Olin

Övrig närvarande

Administrativ sekreterare

Eva Elvstrand

§ 2

Ansökningar om godkännande av nya forskningsprojekt

Punkten 2.17

Dnr 2013/669

Föredragande

Margareta Östman

Forskningshuvudman

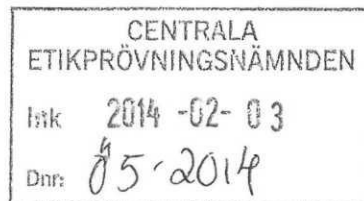
Region Skåne

Forskare som genomför projektet (kontaktperson)

Projekttitel

Inverkan av ketamin på kognitiva funktioner hos friska forskningspersoner

EudraCTnr: 2013-004192-13



PROTOKOLLSUTDRAG 2013/9

Sammanträde 2013-10-17 kl 1300 - 1620
Sammanträdesrummet, Östra Vallgatan 14, Lund

Beslut

Nämnden fann efter diskussion och försöksvotering att tio ledamöter ville godkänna ansökan under det att tre ledamöter ville avslå ansökan. De tre ledamöter som ville avslå ansökan begärde att ärendet skulle överlämnas till den centrala nämnden enligt 29 § lagen om etikprövning av forskning som avser människor (2003:460) med bifogande av ett yttrande, vari de utvecklar sina skäl, se bilaga 3.

Nämnden överlämnar ärendet för avgörande av den centrala nämnden jämte följande yttrande utformat av nämndens majoritet:

En tidigare klinisk multicenterstudie mellan klinken för intensivvård vid SUS och Psykiatri Skåne har genom beslut av Regionala Etikprövningsnämnden i Lund erhållit tillstånd att gentemot golden standard (ECT) pröva Ketamin i låga doser för att häva terapiresistenta depressioner (nämndens dnr 2011/796)

Patienter med terapiresistenta depressioner uppvisar omfattande svikt i kognitiva funktioner som en effekt av depressionssjukdomen. För att kontrollera den eventuella effekt av kognitiv svikt som preparatet Ketamin i låg dos i sig själv kan ge vill man i denna studie pröva preparatet i låg dos på friska försökspersoner, läkarstuderande i termin 9 och 10, samt därvid följa deras kognitiva funktioner med ett webbaserat instrument under en period av tre dygn. Studien är också föremål för prövning av Läkemedelsverket.

Studien har en väl genomtänkt forskningsdesign, randomiserad och dubbelblind. De friska försökspersonerna måste bedömas vara väl beslutskompetenta och välinformerade via redovisad försökspersoninformation och skriftligt samtycke. Försökspersonerna erhåller ekonomisk ersättning för deltagande i studien. Läkemedlet ges av kvalificerad medicinsk personal under betryggande former i patientsäker miljö. Ingen fara föreligger enligt nämnden för att försökspersonerna skulle utsättas för någon risk för fortsatt missbruk av den enda injektionen av preparatet och beslutar att projektet ska godkännas med villkor att informationen till försökspersonerna ska inledas med en fråga om deltagande och att det ska framgå att Ketamin är ett narkotikaklassat preparat samt att det ska finnas en separat samtyckesblankett som har studiens titel som rubrik.



Avdelning 1

PROTOKOLLSUTDRAG 2013/9

Sammanträde 2013-10-17 kl 1300 - 1620

Sammanträdesrummet, Östra Vallgatan 14, Lund

Sida 3 av 3

Att protokollsutdraget överensstämmer med originalet intygar:

Eva Elvstrand
Administrativ sekreterare avdelning 1
Tel 046-222 4180

Expedieras till:

Postadress	Bankgironr	Organisationsnr	Besöksadress	Telefon	E-mejl	Hemsida
Box 133 221 00 LUND Hämtställe 12	793-9861	202200-1560	Östra Vallgatan 14 Lund	046-2224180 046-2224312 046-2224616	eva.elvstrand@epn.lu.se irene.barsegard@epn.lu.se ann-marie.kellner@epn.lu.se	www.epn.se