**Til forsøgsværgen**

**Information om deltagelse i en videnskabelig undersøgelse for kritisk syge patienter indlagt på intensivafdeling**

**Dansk titel:** Antipsykotisk behandling af delirium på intensiv afdeling, et internationalt multicenterstudie af et blindet klinisk lodtrækningsforsøg.

*Første forsøgsværge*

Da patienten har brug for akut behandling og er midlertidigt inhabil, vil vi spørge dig om du, på vegne af patienten, vil give stedfortrædende samtykke til, at han/hun deltager i en videnskabelig undersøgelse. Da han/hun ikke selv kan afgive samtykke, kan du gøre det på hans/hendes vegne. Deltagelse i forsøget er frivilligt og afslag kan gives, uden at det påvirker den nuværende eller fremtidige behandling.

Før du beslutter dig for om du vil give stedfortrædende samtykke, skal du fuldt ud forstå, hvad undersøgelsen går ud på, og hvorfor vi gennemfører den. Vi beder dig derfor om at læse denne deltagerinformation grundigt igennem. Du vil få informationen forklaret mundtligt og du vil få mulighed for at stille spørgsmål. Hvis du beslutter dig for, at patienten kan deltage i undersøgelsen, vil vi bede dig om at underskrive vedlagte samtykkeerklæring. Husk at du har ret til betænkningstid, før du beslutter, om du vil skrive under.

*Anden forsøgsværge*

Før undersøgelsen må starte, skal én læge, uafhængig af forsøget, give forsøgsværgesamtykke (første forsøgsværge). Snarest muligt herefter vil patientens pårørende og endnu én uafhængig læge (anden forsøgsværge) blive spurgt om samtykke til at undersøgelsen kan fortsætte. Ved udleveringen af denne information er du blevet fortalt om du adspørges som den første eller anden forsøgsværge.
Så snart det er muligt, informeres patienten selv om undersøgelsen og spørges om samtykke. Når patienten selv har samtykket, er der ikke længere behov for at indhente stedfortrædende samtykker.

**Baggrund**

Delirium hos intensivpatienter er en hyppig tilstand og et stort problem hos intensivpatienter. Tilstanden er forbundet med øget dødelighed og forlænget indlæggelsestid, og varigheden af deliriumtilstanden øger disse risici. Traditionelt har den medicinske behandling af delirium været haloperidol, der fortsat anvendes på intensivafdelingerne. Men i den seneste internationale og amerikanske guideline er dette ikke længere anbefalet på grund af manglende evidens hos intensivpatienter. Der eksisterer dog ikke et evidensbaseret alternativ. Ydermere kan haloperidol give alvorlige bivirkninger så som hjerterytme- og neurologiske forstyrrelser. Eksempelvis har disse bivirkninger ført til en FDA-advarsel mod anvendelse af haloperidol til demente patienter på grund af en 1,6 gange øget risiko for død. Hertil kommer, at haloperidol ikke anses som førstevalg til psykotiske tilstande generelt.

Foreløbige data fra en international kohorteundersøgelse af forekomst og behandling af delirium hos patienter på intensivafdelinger i Danmark og udlandet har vist, at haloperidol fortsat er den hyppigst anvendte deliriumbehandling. Ligeledes optræder haloperidol fortsat som førstevalgsbehandling af delirium i en række kliniske vejledninger og retningslinjer, både nationalt og internationalt. Dette er et problem i lyset af den manglende evidens for behandlingen og risikoen for alvorlige bivirkninger.

På denne baggrund ønsker Anæstesiologisk Afdeling på Sjællands Universitetshospital Køge og Center of Research in Intensive Care (CRIC) at gennemføre et stort randomiseret forsøg af højeste kvalitet. Resultaterne af AID-ICU forsøget vil sikre, at alle relevante aspekter af denne standardintervention bliver undersøgt til samlet gavn for intensivpatienter.

**Formål med forsøget**

Formålet med forsøget er at be- eller afkræfte, om behandling af delirium med haloperidol har en gavnlig effekt hos kritisk syge patienter indlagt på intensivafdeling.

**Projektbeskrivelse**

Forsøget er et dobbeltblindet, randomiseret klinisk forsøg, hvor patienter på intensivafdelinger i Europa randomiseres til behandling med haloperidol eller placebo (saltvand). Al anden behandling foregår efter afdelingens vanlige instruks. Forsøget strækker sig over den periode patienten er indlagt på intensivafdeling samt ved genindlæggelse på en deltagende intensivafdeling, dog maksimalt op til 90 dage efter randomisering. Patienterne følges op efter et år med et spørgeskema om livskvalitet og nogle også med en test af kognitiv funktion. På de centre hvor der udføres kognitiv test ved 1-års opfølgningen vil de pårørende ved indlæggelse udfylde et spørgeskema om patientens kognitive funktion hjemme.

Vi forventer at inkludere 1000 patienter over 2 år. Ved forsøgets afslutning opgøres forskelle i 90-dages og 1-års mortalitet, dage i live udenfor hospital, antallet af dage uden delirium og koma, bivirkninger samt andre vigtige endepunkter mellem de to grupper.

Forsøget udføres af overlæge Lone Musaeus Poulsen og klinisk forskningslektor Ole Mathiesen, sammen med læge Nina Christine Andersen-Ranberg og læge Stine Estrup i samarbejde med Centre for Research in Intensive Care (CRIC) v/professor Anders Perner (Rigshospitalet). Læger og sygeplejersker på intensivafdelingen deltager i den praktiske udførsel af forsøget.

**Afbrydelse af forsøget**

Det er frivilligt at give samtykke til deltagelse i forsøget, og du kan til enhver tid vælge, at patienten skal udgå af forsøget ved at informere en af lægerne på afdelingen, eller en af de forsøgsansvarlige uden at dette får konsekvenser for den videre behandling af patienten. Patienten vil således blive behandlet med standardbehandling for delirium som er antipsykotika (inkl. haloperidol) og beroligende medicin efter behandlende læges vurdering. Hvis patienten oplever alvorlige bivirkninger til forsøgsmedicinen (haloperidol eller placebo), bliver patienten trukket ud af forsøget. Lægerne på afdelingen kan også vælge at afbryde forsøget, såfremt det efter deres vurdering er for patientens bedste.

Hvis patienten ikke inkluderes i forsøget vil patienten modtage afdelingens standard behandling for delirium som er antipsykotika (inkl. haloperidol) og beroligende medicin efter behandlende læges vurdering.

**Fordele ved forsøget**

Patienten vil ikke med sikkerhed selv drage fordel af at deltage i undersøgelsen. Til gengæld bidrager patientens deltagelse til, at vi får data der kan belyse, hvorvidt haloperidol skal gives som standardbehandling til delirium hos kritisk syge patienter. Forsøget vil komme fremtidige patienter til gode ved at man får større kendskab til delirium behandling. Såfremt haloperidol ikke findes overlegent ift. placebo vil fremtidige patienter få glæde af dette, ved at blive skånet for et lægemiddel og dets potentielle bivirkninger.

**Ulemper ved forsøget**

På basis af nuværende viden er der ikke evidens for at haloperidol er overlegent ift. placebo mhp. at nedsætte mortalitet eller antallet af dage med delirium. Såfremt patienten udvikler en ukontrollabel deliriumtilstand, som ikke kan håndteres med interventionsmedicinen, er der udviklet en escape protokol som er i tråd med øvrig vanlig praksis for behandling af delirium i intensiv afdelingen.

**Bivirkninger, risici og komplikationer**

Haloperidol er et meget hyppigt brugt og velkendt præparat, der har været anvendt igennem mange år til behandling af psykotiske tilstande, men også til behandling af delirium, når symptomer som uhensigtsmæssig fysisk uro og konfusion vanskeliggjorde behandling og pleje.

De hyppigst beskrevne bivirkninger er som oftest milde og forbigående. Det drejer sig om hovedpine, mavesmerter og andre gener relaterede til mavetarmkanalen, samt lette allergiske reaktioner. Der kan også ses forstyrrelser af bevægemønsteret, humøret og nattesøvnen.

Alvorlige kendte bivirkninger til haloperidol er meget sjældne, men omfatter allergisk reaktion overfor lægemidlet, alvorlige hjerterytmeforstyrrelser, påvirkning af lever, samt varige ændringer i bevægemønstre og nyresvigt. Behandling med saltvand har ingen bivirkninger i de mængder, der indgives i dette forsøg.

Der kan som altid ved lægemiddelbehandling opstå andre, uforudsete bivirkninger i forbindelse med forsøget.

**Patienterstatning**

Skulle der mod forventning opstå en skade forårsaget af forsøgsmedicinen er patienten dækket af den offentlige patientforsikring. Ønsker patienten at klage over noget i forbindelse med deltagelsen i undersøgelsen kan han/hun få vejledning ved kontakt til undertegnede eller patientvejlederen i den region, patienten er bosat i.

**Fortrolighed og tavshedspligt**

Alle oplysninger vil blive behandlet fortroligt. Ved indberetning af forsøgsresultater og ved publikation af forsøgsresultater vil patienten være anonym. Lægemiddelstyrelsen, GCP-enheden og de forsøgsansvarlige læger (Sponsor og Investigator) har adgang til hele patientjournalen for at sikre, at undersøgelsen bliver udført som aftalt. Fra journalen indhentes oplysninger om tidligere sygdomme, blodprøvesvar, medicin samt behandling og hændelser på intensivafdelingen. Alle med adgang til journalen er underlagt tavshedspligt.

**Økonomi og organisation**

AID-ICU-forsøget er initieret af specialeansvarlig Overlæge Lone Musaeus Poulsen, forskningslektor og ph.d. overlæge Ole Mathiesen og professor Anders Perner. Alle med erfaring med multicenter forskning. AID-ICU styregruppen leder og koordinerer forsøget. Den daglige drift varetages af læge, ph.d. studerende Nina Christine Andersen-Ranberg og læge, ph.d. studerende Stine Estrup, Lone Musaeus Poulsen og projektleder Birgit Agerholm Larsen, CRIC. Den uafhængige datamonitorering- og sikkerhedskomite overvåger sikkerheden i forsøget inklusiv evaluering af potentielle alvorlige bivirkninger og interimanalyse. Fem regionale investigatorer og nationale investigatorer i de andre deltagerlande bidrager til rekruttering af deltagerafdelinger og til at dele erfaringer med drift af forsøget lokalt.

AID-ICU-forsøget er delvist finansieret af Innovationsfonden (5.900.000 kr), Regionernes medicinpulje (1.125.000 kr) og de i forsøget deltagende intensivafdelinger, der aflønner relevant personale, herunder ph.d. studerende, seniorforskere, investigatorer, datamanager og statistiker. Forsøget støttes af fondsmidler fra offentlige og private fonde uden relation til lægemiddelindustrien.

**Adgang til forsøgsresultater**

Når undersøgelsen er afsluttet opgør vi overlevelse og bivirkninger til forsøgsmedicinen. Resultaterne bliver offentliggjort i et internationalt videnskabeligt tidsskrift, samt på hospitalets hjemmeside og på hjemmesiden for undersøgelsen (www.cric.nu/aid-icu). Ønskes information om projektets resultater, er du velkommen til at rette henvendelse til undertegnede.

**Kontakt**

Vi håber at du med denne information, har fået tilstrækkeligt indblik i undersøgelsen og at du føler dig rustet til at tage beslutning om eventuel afgivelse af stedfortrædende samtykke. For yderligere information er du meget velkommen til at kontakte en af nedenstående forsøgsansvarlige. Vi opfordrer dig også til at læse det vedlagte materiale *”Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt”* fra Den Nationale Videnskabsetiske Komité.

Med venlig hilsen

**Lone Musaeus Poulsen** **Nina Christine Andersen-Ranberg**

Specialeansvarlig overlæge Læge, ph.d.studerende

Intensiv afsnit, Sjællands Universitetshospital Intensiv afsnit, Sjællands Universitetshospital

Lykkebækvej 1 Lykkebækvej 1

4600 Køge 4600 Køge

Tel.: 9357 7750 Tel.: 9357 7750

E-mail: lmp@regionsjaelland.dk E-mail: ncan@regionsjaelland.dk

**Ole Mathiesen Stine Estrup**

Klinisk forskningslektor, overlæge, ph.d Læge, ph.d.studerende

Intensiv afsnit, Sjællands Universitetshospital Intensiv afsnit, Sjællands Universitetshospital

Lykkebækvej 1 Lykkebækvej 1

4600 Køge 4600 Køge

Tel.: 9357 7750 Tel.: 9357 7750

E-mail: omat@regionsjaelland.dk E-mail: sed@regionsjaelland.dk