

Ansökan om etikprövning – Bilaga 1

Beskrivning av forskningsprojektet

2. Typ av forskning

2.1. På vilket eller vilka sätt handlar projektet om forskning enligt 3-4 §§ etikprövningslagen?

- 3 § 1 Forskningen kommer att samla in känsliga personuppgifter.
- 3 § 2 Forskningen kommer att samla in personuppgifter om lagöverträdelser.
- 4 § 1 Forskningen innebär ett fysiskt ingrepp på en forskningsperson.
- 4 § 2 Forskningen utförs enligt en metod som syftar till att påverka forskningspersonen fysiskt eller psykiskt, eller så innebär forskningen en uppenbar risk att skada forskningspersonen.
- 4 § 3 Forskningen avser studier på biologiskt material som har tagits från en levande människa och kan härledas tillbaka till denna människa.
- 4 § 4 Forskningen avser ett fysiskt ingrepp på en avliden människa.
- 4 § 5 Forskningen avser studier på biologiskt material som tagits från en avliden människa och kan härledas tillbaka till denna människa.

Forskningen faller inte under etikprövningslagens tillämpningsområde.

Forskningsperson: De levande människor som forskningen avser.

Personuppgifter: All slags information som direkt eller indirekt kan hänföras till en fysisk person som är i livet.

Känsliga personuppgifter: Känsliga personuppgifter är uppgifter som avslöjar ras eller etniskt ursprung, politiska åsikter, religiös eller filosofisk övertygelse, medlemskap i fackförening, hälsa, en persons sexualliv eller sexuella läggning, genetiska uppgifter och biometriska uppgifter som entydigt identifierar en person.

Personuppgifter om lagöverträdelser: Personuppgifter om lagöverträdelser som innefattar brott, domar i brottmål, straffprocessuella tvångsmedel eller administrativa frihetsberövanden.

2.2. [Om 3 § 1] Ange vilken typ av känsliga personuppgifter som kommer behandlas i projektet.

- ras eller etniskt ursprung
- politiska åsikter
- religiös eller filosofisk övertygelse
- medlemskap i fackförening
- hälsa
- en persons sexualliv eller sexuella läggning
- genetiska uppgifter
- biometriska uppgifter som entydigt identifierar en person.

Personuppgifter: All slags information som direkt eller indirekt kan hänföras till en fysisk person som är i livet.

Känsliga personuppgifter: Känsliga personuppgifter är uppgifter som avslöjar ras eller etniskt ursprung, politiska åsikter, religiös eller filosofisk övertygelse, medlemskap i fackförening, hälsa, en persons sexualliv eller sexuella läggning, genetiska uppgifter och biometriska uppgifter som entydigt identifierar en person.

Enligt definition i EU:s Dataskyddsförordning.

OBS! Om inga känsliga personuppgifter kommer behandlas i projektet så behöver frågan inte besvaras.

3. Syfte och frågeställningar

3.1. Skriv en populärvetenskaplig sammanfattning av forskningsprojektet (max 300 ord).

Beskriv projektet på ett sammanfattande vis. Tänk på att texten ska kunna förstås av personer som inte har vetenskaplig kompetens. Undvik därför terminologi som kräver specialkunskaper.

Svår hjärtsvikt är en diagnos med mycket dålig prognos där 2-årsmortaliteten är över 50%. Trots framgångar i farmakologisk behandling och mekaniska pumpar anses hjärttransplantation vara den bästa behandlingen vid terminal hjärtsvikt. Hjärttransplantation som behandling vid terminal hjärtsvikt är dock begränsad av antalet tillgängliga organ - hade vi fler organ skulle fler patienter transplanteras. Enligt gällande internationella riktlinjer skall ett hjärta vara nästintill perfekt skick för att kunna transplanteras.

Enligt dessa riktlinjer får ett donatorshjärta högst ha marginellt påverkad funktion, inte ha behov av hjärtstärkande läkemedel eller vara drabbat av hjärtrytmrubbningar. Dessutom får det inte ha så kallade väggrörlighetsstörningar, det vill säga att vissa delar av hjärtmuskeln har nedsatt rörlighet medan andra delar har normal rörlighet. Detta är ett mönster som ses vid exempelvis hjärtinfarkt.

Hjärtfunktion hos patienter som utvecklar hjärndöd, och därmed har förutsättningar för att bli organdonatorer, är vanligtvis sekundärt till den sjukdom som ledde till hjärndöd, eller till utvecklandet av hjärndöd i sig, och är i regel reversibel. Det är alltså inte något grundläggande fel på hjärtat i sig men det har hamnat i en icke gynnsam miljö som tillfälligt påverkar dess funktion. Stressinducerad kardiomyopati är ett relativt nybeskrivet akut kardiellt syndrom där hjärtat utvecklar regionala väggrörlighetsstörningar orsakat av en överstimulering av stresshormoner (katekolaminer) på hjärtmuskulaturen.

Hos organdonatorer ses en kraftig katekolaminstorm i samband med inklämning och utvecklandet av hjärndöd, vilket kan trigga en stressinducerad kardiomyopati.

I en nyligen avslutad retrospektiv studie såg vi att 24% av alla möjliga organdonatorer utvecklade hjärtfunktion. Regionala väggrörlighetsstörningar var vanligaste mönstret och funktionen var i regel lätt sänkt hos dessa donatorer. I de fall en kranskärlsröntgen utfördes såg det att väggrörlighetsstörningarna inte berodde på kranskärlssjukdom, och flera hjärtan återhämtade sig under donationsprocessen. Det var främst yngre donatorer som drabbades av hjärtfunktion, vilket är viktigt eftersom hjärttransplanterade patienter som fått ett hjärta från en ung donator har bättre prognos. I Göteborg, och även i Lund, har det funnits en tradition att försöka maximera antalet möjliga hjärtdonatorer. Ofta har det transplanterats hjärtan som legat på gränsen till gällande riktlinjer. I studien kunde vi därför identifiera 42 hjärtan som transplanterades, trots påverkad funktion.

Resultatet på både kort och lång sikt påverkades inte för de patienter som tog emot ett sådant hjärta. Rekommendationen att inte omhänderta hjärtan med regionala väggrörlighetsstörningar har bristfälligt vetenskapligt stöd och baseras på en över 30 år gammal studie som inte hade hjärtfunktion som primärt utfallsmått. Vid granskning av denna artikel stödjer inte de data som presenteras att regionala väggrörlighetsstörningar skulle vara förenat med sämre utfall. Trots detta har denna rekommendation legat till grund för beslutsfattande om hjärtat skall omhändertas för transplantation eller inte. Ett antal retrospektiva studier har visat att utfallet inte är sämre för patienter som transplanterats med hjärtan som har/ har haft dysfunction. Totala antalet patienter som mottagit ett hjärta med dysfunction i dessa studier uppgår till nästan 1400 patienter.

Det saknas dock prospektiva studier kring transplantation av hjärtan med hjärtfunktion hos donatorn. I studien avser vi att utreda möjliga hjärtdonatorer inför transplantation efter ett utredningsprotokoll. I protokollet ingår upprepade ultraljudsundersökningar av hjärtat, för att se att funktionen förbättras. Hjärtat kommer att utredas för kranskärlssjukdom där det är nödvändigt. Om en förbättring av hjärtfunktionen kan ses och kranskärlssjukdom uteslutits rekommenderas att hjärtat omhändertas för transplantation.

Dessa undersökningar görs idag enligt klinisk praxis men inte enligt ett systematiskt protokoll. Det är dock alltid upp till ansvarig thoraxkirurg att fatta det slutliga beslutet då det är många faktorer som påverkar utöver de som beskrivits ovan. I de fall det är tillämpligt kommer blodprov och vävnadsprover tas till biobank från donatorerna. Vi kommer att följa patienter som hjärttransplanterats, enligt klinisk praxis, för att utvärdera om hjärtfunktionen hos donatorn påverkar utfallet för mottagaren.

3.2. Vad är det vetenskapliga syftet med projektet?

Beskriv det övergripande syftet med projektet. Redogör för vad det är för forskningsproblem som projektet ska behandla och vilka avgränsningar som gjorts.

Syftet med studien är att öka antalet hjärttransplantationer genom att öka antalet tillgängliga hjärtdonatorer. Detta gör vi genom att visa att det är säkert att transplantera så kallade marginella hjärtan som genomgått en systematisk utredning för primär hjärtsjukdom. Studien syftar också till att underlätta och påskynda utredningen av möjliga hjärtdonatorer. Vi kommer också att lära oss mer om hjärtdysfunktion hos organdonatorer genom tillgång till vävnadsprover. Vi bedömer att antalet hjärttransplantationer kan öka med 20-30% om dessa donatorer kan omhändertas systematiskt. Det innebär i praktiken att transplantationskön minskar och att patienter liberalare kan accepteras för hjärttransplantation.

3.3. Vilka är de vetenskapliga frågeställningarna?

Ange klart och tydligt den eller de vetenskapliga frågeställningarna i projektet.

Den primära frågeställningen är att undersöka om recipienter av donatorshjärtan med regionala väggrörlighetsstörningar och/eller lätt-måttligt globalt sänkt hjärtfunktion har samma utfall som recipienter till hjärtan med normal funktion.

De sekundära frågeställningarna studien avser svara är följande:

Har recipienter av donatorshjärtan med regionala väggrörlighetsstörningar och/eller lätt-måttligt globalt sänkt hjärtfunktion har samma behov av postoperativt cirkulationsstöd, ventilatorbehandling och dialys, som recipienter till hjärtan med normal funktion.

Skiljer hjärtfunktionen postoperativt hos en recipient som mottagit ett donatorshjärta med funktionspåverkan jämfört med en recipient som mottagit ett donatorshjärta med normal funktion.

Hur mycket ökar antalet hjärttransplantationer och hur mycket snabbare kan en patient transplanteras med ett systematiskt omhändertagande av hjärtan med påverkad funktion?

Påverkar hjärtfunktionen hos donatorn förekomst av kardiovaskulära händelser eller annan sjukdom över tid hos hjärttransplanterade patienter?

Kan man tidigt förutsäga vilka hjärtan som kommer att förbättra/återhämta funktion under donationsprocessen med kardiella biomarkörer, EKG, ekokardiografisk bild och kliniska data?

Kan man utesluta hjärtdysfunktion orsakat av primär hjärtsjukdom med kardiella biomarkörer, EKG, ekokardiografisk bild och kliniska data?

Har donatorshjärtan med dysfunktion avvikande histologi och/eller biokemi?

4. Metod

4.1. Redogör för metod inkl. proceduren, tekniken eller behandlingen.

Det ska framgå hur projektet planeras att genomföras. Beskriv insamlade datas karaktär och ange hur datas tillförlitlighet ska säkerställas.

Om enkäter och intervjuer ingår ska tillvägagångssätt, frågornas innehåll och hur slutsatser dras beskriva. Bifoga enkäter och skattningsskalor.

För medicinsk forskning ska anges t.ex. typer av ingrepp, mätmetoder, antal besök, tidsåtgång, doser, och administrationssätt för eventuella läkemedel.

Om projektet är ett samarbete med utlandet ska det tydligt framgå vilken del av forskningen som utförs i Sverige och vilken del av forskningen som utförs utanför Sverige. Det är endast forskning som ska utföras i Sverige som Etikprövningsmyndigheten kan pröva.

Studien är en prospektiv, icke-randomiserad multicenterstudie.

Utredningsprotokoll för donatorer

När en möjlig hjärtdonator identifierats utförs utsaljudsundersökning av hjärtat (UCG). När/om donationsprocessen fortskrider genomgår donatorns hjärta utredning enligt protokoll som bifogas. Detta protokoll kan beskrivas i tre olika scenarion för utredning av donatorhjärtats funktion.

Scenario 1: Visar UCG normal hjärtfunktion accepteras hjärtat för transplantation på sedvanligt vis.

Scenario 2: Visar UCG påverkad hjärtfunktion görs en bedömning om funktionen är acceptabel enligt uppsatta rekommendationer (se nedan). Om funktionen inte anses acceptabel upprepas hjärtultraljudsundersökningen efter 2-24 timmar. Denna kan upprepas flera gånger tills donationsprocessen avslutas enligt den tidram som är uppsatt enligt gällande lagstiftning.

Scenario 3: Visar UCG på regional väggrörlighetsstörning och kranskärlssjukdom inte kan utslutas kliniskt genomförs kranskärlsröntgen. Visar kranskärlsröntgen inte på signifikant kranskärlssjukdom sker bedömning av hjärtfunktionen enligt scenario 2.

Vid varje UCG tas EKG och blodprover för kardiella biomarkörer (Troponin T och NT-proBNP) samt blodprov och vävnadsprov från hjärtat till biobank, när logistiskt möjligt.

Hjärtultraljudsundersökningen är en icke-invasiv undersökning som utförs av läkare eller biomedicinska analytiker med erfarenhet och certifiering av denna typ av undersökning. Svaret kommer att användas för kliniskt bruk. Vi avser också att inhämta ultraljudssekvenser från undersökningarna för att kunna göra analyser på materialet i studiesyfte.

Undersökningarna ovan är kliniska rutinundersökningar. I studien kommer dessa undersökningar utföras systematiskt vilket inte alltid är fallet idag. Utöver detta tas idag inte vävnadsprover i forskningssyfte.

Studien har följande rekommendationer för att acceptera ett hjärta för transplantation:

- * Ejektionsfraktion ska vara över 40%
- * Förbättring (men inte nödvändigtvis normalisering) av hjärtfunktionen bör ses
- * Regionala väggrörlighetsstörningar är i sig inte en kontraindikation för hjärttransplantation, såvida kranskärlssjukdom utslutits enligt kliniska riktlinjer eller med kranskärlsröntgen
- * I utvalda fall, exempelvis där ejektionsfraktionen är på gränsen till 40%, får inotropa läkemedel ges för att utvärdera reversibilitet av hjärtfunktionen
- * Kardiella biomarkörer med förhållandevis låga troponinvärden och bild av sjunkande troponin och högt NTproBNP kan vara stödjande i beslutet.

Ovanstående är studiens riktlinjer, vilka det finns stödjande data i retrospektiva studier att de är säkra att transplantera (se forskningsplan). Det kan dock finnas andra sammanvägande faktorer som gör att man ändå väljer att avstå, varför det alltid är upp till ansvarig thoraxkirurg att fatta beslut ifall hjärtat skall omhändertas för transplantation eller inte.

Uppföljning av recipienter

Recipienter till hjärtan från donatorer som är med i studien kommer att följas upp på samma vis som de recipienter som mottagit ett hjärta med normal funktion. Våra primära utfallsmått är död och retransplantation.

Korttidsdata kommer att samlas in från vårdtiden på intensivvårdsavdelningen, där patienter standardmässigt vårdas de första dygnet efter transplantation, avseende behov av inotropa läkemedel, respiratorvårdtid, mekanisk assist, aortablongpump, dialys, reoperationer och tid på intensivvårdsavdelning. Även tid till hemortssjukhus, tid till vårdavdelning och tid innan hemgång kommer att dokumenteras. Kort- och långtidskomplikationer kommer att följas avseende rejektion och kranskärlsvaskulopati.

För att undersöka ifall recipienter till hjärtan med dysfunktion har ökad risk för andra sjukdomar på sikt kommer data att samlas in från socialstyrelsens patientregister och dödsorsaksregister. De data som kommer att efterfrågas är samtliga IC D-diagnoser och de åtgärds-koder som återfinns i patientregistret och dödsorsaksregistret vid ett, tre, fem och tio år efter hjärttransplantation.

Innan en patient med hjärtsvikt sätts upp på väntelista för hjärttransplantation utförs en utförlig utredning med bland annat hjärkateterisering och hjärtultraljud. Data från hjärttransplantationsutredning, samt tidigare sjukdomar/sjukdomshistoria kommer att samlas in för studien.

Denna information lagras enligt rutin i patientens sjukhusjournal, data kommer således att hämtas från patientjournalen.

4.2. Redogör för på vilket sätt metoden skiljer sig från klinisk rutin eller den ordinarie behandlingen.

Ange vad som avviker eller tillkommer med anledning av forskningsprojektet.

Studien använder ingen ny metod eller behandling. Det som skiljer från sedvanlig klinisk rutin är att vi gör en systematisk utredning av donatorshjärtan med dysfunktion samt tar prover för forskning.

Möjliga hjärtdonatorer genomgår en systematisk utredning av hjärtfunktion och bakomliggande hjärtsjukdom. Idag sker sådan utredning efter varje kirurgs individuella bedömning. Syftet med att göra en systematisk utredning är att kunna validera denna utredningsgång som säker metod vid transplantation av sådana hjärtan.

Datinsamling är prospektiv, vilket ökar det vetenskapliga värdet.

Vävnadsprover kommer att tas för forskning från donatorn när det är möjligt. Detta görs inte som klinisk rutin.

Donatorshjärtan med dysfunktion transplanteras redan idag i Sverige. För hjärtrecipienter innebär sannolikt studien en viss ökad sannolikhet att få ett sådant hjärta. Detta hjärta kommer dock vara systematisk utrett för hjärtsjukdom, någon som inte alltid sker i dagsläget. En sådan recipient kommer också få sin transplantation tidigare eftersom han/hon blir får ett tillgängligt organ snabbare. Hjärtrecipienter följs idag kliniskt och data utvärderas kontinuerligt för att utvärdera egna verksamheten. Studien kommer att inhämta information om patienten men ingen ytterligare utredning eller undersökning, utöver dagens kliniska rutin, planeras för hjärtrecipienterna.

4.3. Redogör för tidigare erfarenheter (egna och/eller andras) av den använda proceduren, tekniken eller behandlingen.

Redogör för vilken erfarenhet och kompetens som medverkande forskare har av att använda den procedur, teknik eller behandling om man planerar att använda i projektet. Redogör även för vilken erfarenhet som finns generellt eller globalt.

På Transplantationscentrum Sahlgrenska finns erfarenheter att omhänderta hjärtan med påverkad hjärtfunktion sedan många år. Vi har nyligen avslutat en studie där vi retrospektivt analyserat donatorer och recipienter under en 10-årsperiod. Totalt ingick 641 donatorer i analysen varav 155 (24%) donatorer hade hjärtdysfunktion. Recipienter av hjärtan med dysfunktion (n=42) hade inte sämre utfall gällande död

eller retransplantation jämfört med recipienter till hjärtan med normal hjärtfunktion. Korttidsutfall avseende vårdtid på intensivvårdsavdelning, behov av avancerat hemodynamiskt stöd eller dialys eller rejektion skiljde sig heller inte mellan grupperna.

Ytterligare tre större retrospektiva studier har haft fokus på frågan som visat att utfallet inte är sämre för recipienter som transplanterats med ett hjärta som har eller har haft hjärtdysfunktion. Det totala antalet recipienter av hjärtan med dysfunktion i dessa studier uppgår till nästan 1400 patienter (Khush et al 2013, Madan et al 2017, Tryon et al 2018, se forskningsplan för fullständig referens)

5. Tidsplan

5.1. Förväntat startdatum för projektet:

Ange om möjligt, beräknad start av projektet.

2020-02-01

5.2. Förväntat slutdatum för projektet:

Ange om möjligt, beräknat slut av projektet.

2027-02-01

5.3. Tidsplan för de olika delar som ingår i projektet:

För att kunna svara på vårt primära utfallsmått bedömer vi att vi behöver inkludera 445 hjärttransplanterade patienter. Om båda Sveriges transplantationscentra deltar bedömer vi att det ta ca sju år att slutföra studien, om fler center i Skandinavien deltar kommer studien kunna avslutas snabbare. Målet är att studien ska kunna avslutas inom fem år.

Redogör för projektets tidsschema, hur de olika delarna förhåller sig till varandra, vid behov kan ett förklarande flödesschema bifogas.

6. Datainsamling

6.1. Redogör för datainsamling och datas karaktär.

Redogör för hur datainsamlingen ska gå till. Beskriv den data som ska samlas in och hur den ska samlas in.

Datainsamling kommer att ske från samtliga inkluderade möjliga hjärtdonatorer och inkluderade, hjärttransplanterade patienter.

Donatorer

För möjliga hjärtdonatorer kommer följande data att inhämtas:

Personnummer och vid aktuella fall Scandia-transplantnummer.

Kön, ålder, längd, vikt.

Uppgifter om tidigare sjukdomar och levnadsrelaterade riskfaktorer (exempelvis rökning, alkoholbruk)
Insjuknandedatum- och tid

Dödsorsak och bidragande orsaker (exempelvis hjärtstopp, trauma)

Kliniska data, läkemedel och behandlingar under intensivvården (exempelvis utfall vid neurologisk undersökning, blodtryck, puls, inotropa läkemedel, respiratorinställningar)

Svar på ultraljudsundersökning av hjärtat samt bilder/videosekvenser från undersökningen

Svar på blodprover från biokemisk analys som tagits (exempelvis laktat, krea, troponin T, NTproBNP)

I de fall hjärtat transplanteras, data avseende omständigheter kring uttag av organ samt ischemitid (tid från uttag från donator tills att det opererats in i recipienten och återfått blodcirkulation)

Data insamlas från uppgifter i donationsjournal och patientjournal från hemsjukhus. Studien kan komma att rekvidera utdrag från patientjournal inklusive övervakningskurvor, resultat från undersökningar och aktuella läkemedel från det aktuella vårdtillfället.

Hjärttransplanterade

För patienter som är accepterade för transplantation kommer följande data att inhämtas:

Personnummer och vid aktuella fall Scandia-transplantnummer.

Kön, ålder, längd, vikt.

Uppgifter om tidigare sjukdomar och levnadsrelaterade riskfaktorer (exempelvis rökning, alkohol eller drogbruk)

Svårighetsgrad av hjärtsvikt vid transplantation, resultat från hjärkateterisering, samt om patienten haft mekanisk hjärtassist och i förekommande fall vilken typ av hjärtassist.

Data kring operation (exempelvis operationstid, blödning, tid på hjärtlungmaskin, blodtryck, puls, behov av inotropa läkemedel)

Data kring postoperativ vård på intensivvårdsavdelning (exempelvis tid i respirator, tid med inotropi, behov av mekanisk hjärtassist eller aortaballongpump, behov av dialys, behov av reoperationer).

Förekomst av och grad av "graftsvikt" (primary graft failure)

Tid på intensivvårdsavdelning, tid till hemortssjukhus, tid till hemgång

Resultat från uppföljning enligt klinisk rutin med fokus på

Resultat från hjärtultraljudsundersökning samt bilder/videosekvenser från undersökning

Resultat från hjärtbiopsi

Resultat från hjärkateterisering

Förekomst av rejektion och/eller kranskärlsvaskulopati

Förekomst av retransplantation och död

För att undersöka ifall recipienter till hjärtan med dysfunktion har ökad risk för andra sjukdomar kommer data att samlas in från socialstyrelsens patientregister och dödsorsaksregister. De data som kommer att efterfrågas är samtliga ICD-diagnoser och de åtgärds-koder patienten vårdats för vid ett, tre, fem och tio år efter hjärttransplantationen.

6.2. Redogör för det statistiska underlaget för studiepopulationen/ undersökningsmaterialets storlek.

Redogör för de beräkningar och överväganden som gjorts för att komma fram till hur många deltagare som behövs för att uppnå tillräcklig statistisk styrka. Redogörelsen av hur man kommit fram till lämpligt urval ska beskriva projektets möjligheter att besvara frågeställningarna.

Powerberäkningar är gjorda utifrån non-inferiorty beräkningar. Utifrån våra retrospektiva data var frånvaro av död/re-transplantation inom ett år 90%. Vi har beräknat power på att utesluta en skillnad i primary

outcome på 10%, vilket är den vinst som kan vara aktuell då patienter kan transplanteras tidigare och fler patienter kan transplanteras. Vi bedömer att 20% av transplantationerna kommer att vara från hjärtan med dysfunktion. Powerberäkning säger då att vi behöver 445 hjärttransplanterade och minst 89 transplanterade hjärtan med dysfunktion. Eftersom vi inte vet den exakta incidensen, utfallet eller transplantationsfrekvensen av hjärtan med dysfunktion i en prospektiv kohort söker vi tillstånd att inkludera 500 hjärttransplanterade patienter till studien.

Data från samtliga donatorer till dessa hjärttransplanterade patienter kommer att användas i studien. För att svara på våra specifika frågeställningar specifikt kring hjärtdonatorn bedömer vi att vi behöver minst 100 hjärtdonatorer med dysfunktion för att ha en representativ grupp. Med en skattad incidens av hjärtdysfunktion hos donatorn på 25% behövs då minst 400 möjliga hjärtdonatorer i studien. Studien avser dock fortsätta samla in data från samtliga donatorer till primära frågeställningen är besvarad. Om behov av ytterligare patienter/donatorer behövs för att svara på våra frågeställningar avser vi att ansöka om det i tilläggsansökan.

6.3. Hur kommer undersökningsprocedurerna att dokumenteras?

Redogör för hur undersökningarna och eventuella ingrepp dokumenteras. Ange om band- och videoinspelningar kommer användas.

Data kommer att samlas i en för studien avsedd forskningsdatabas. Personuppgifter i databasen är kodad. Data för studiedeltagare kommer att i C RF. I databasen kommer samtliga data som anges i punkt 6:1 att inkluderas.

Videosekvenser från ultraljudsundersökningar kommer att lagras på hårddiskar avsedda enbart för detta ändamål. Ingen annan information kommer att finnas på dessa hårddiskar. Hårddiskarna kommer att vara lösenordsskyddade och inte vara kopplade till kliniska data.

6.4. Hur kommer insamlad data att hanteras och förvaras?

Redogör för hur data kommer att hanteras efter insamlingen. Om data kommer att pseudonymiseras ("kodas") ska kodningsförfarandet beskrivas. Det ska framgå var kodlistorna/kodnycklarna kommer att förvaras samt vem/vilka som kommer ha tillgång till dem. Det ska även framgå hur länge data kommer att sparas samt om det kommer att avidentifieras (genom att kodnyckel förstörs) eller förstörs i sin helhet.

Varje studiedeltagare får ett för studien avsett studienummer som följer studiedeltagaren genom hela studien.

Kodnyckel, dvs. identifieringslistan där studienummer kan härledas till forskningspersonens namn och födelsedatum, kommer att förvaras inlåst och bara vara tillgänglig för det begränsade antal personer som är ansvariga för studien. Kodlistorna kommer att förvaras separerade från övrigt forskningsdata.

Kodning kommer att ske enligt en förutbestämd, löpande turordning. Respektive center kommer att tilldelas egna kodlistor. Samtliga kodlistor kommer att finnas sparade på Transplantationscentrum, Sahlgrenska.

Data kommer att sparas i minst tio år efter studiens avslutande, enligt gällande regelverk.

Bilder/filmer från ultraljudsundersökning kommer inte alltid att kunna avidentifieras då detta är kliniska undersökningar där personnummer inte alltid kan raderas. Dessa bilder/filmer kommer att förvaras avskilt från övriga forskningsdata och analys av sådana bilder/filmer kommer att ske separat från övrig data.

Resultat från efteranalys av undersökningar kommer att föras in i den kodade databasen.

7. Etiska överväganden

7.1. Vilka risker kan ett deltagande medföra för de forskningspersoner som ingår i forskningsprojektet?

Risker kan vara av olika karaktär. Det kan exempelvis vara fysisk eller psykisk skada, smärta, obehag, integritetsintrång på kort eller lång sikt. Ange vilka risker det kan finnas för de forskningspersoner som deltar i detta forskningsprojekt.

Idag får patienter hjärtan från donatorer med hjärtdysfunktion som uppfyller de kriterier som är uppsatta som rekommendationer för studien. I retrospektiva data har dessa patienter inte sämre utfall på varken kort eller lång sikt. Detta gäller även i justerade data. I retrospektiva studier har vi dock inte kontroll på alla yttre faktorer (confounders) och det kan ha funnits faktorer som ansvarig kirurg tagit hänsyn till som vi inte kunnat mäta. Det finns alltså en tänkbar risk att patienterna har ökad risk för komplikationer om man är mer aggressiv i omhändertagandet av sådana hjärtan. Utfallet kommer därför att följas och bevakas. De donatorer som undersöks i studien utsätts inte för någon medicinsk risk. Ultraljudsundersökning av hjärtat är icke-invasiv och smärtfri. Blodprover dras från befintliga infarter och kräver inte några extra stick. Patienterna/donatorerna är djupt medvetlösa/avlidna och uppfattar inte smärta.

7.2. Vilken nytta kan ett deltagande medföra för de forskningspersoner som ingår i forskningsprojektet?

Ange vilken hjälp de forskningspersoner som deltar i detta forskningsprojekt kan få som ett resultat av forskningsprojektet.

För mottagaren av hjärtan är vinsten att de får sin transplantation snabbare. Det innebär kortare tid i väntan på ett organ och minskar risken för död på väntelistan. De donatorer som ingår i studien kommer att öka sin sannolikhet att donera sitt hjärta. Utifrån studier vet vi att donationsviljan är stark hos personer som är positivt inställda till donation. Dessa donatorer kommer alltså att i större utsträckning kunna uppfylla sin önskan att donera organ efter sin död.

7.3. Gör en värdering av förhållandet mellan riskerna och nyttan av projektet.

Forskning får enligt etikprövningslagen bara godkännas om riskerna som den kan medföra för forskningspersonernas hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde.

Utifrån våra, och andras, retrospektiva data innebär det inte en ökad risk att mottaga ett hjärta som har eller har haft dysfunktion. De riktlinjer studien satt upp baseras utifrån studier på 1400 rapporterade patienter. De hjärtan med dysfunktion som transplanteras i studien är dessutom utredda för bakomliggande primär hjärtsjukdom.

Utifrån kunskapsläget idag bedömer vi alltså att dessa patienter inte har ökad risk. Vinsten för patienterna innebär att de får sin transplantation snabbare. En kortare tid på väntelistan minskar risken för död, behov av mekanisk hjärtassist och/eller tid med mekanisk hjärtassist, vilket är en gynnsam faktor. Vi bedömer sammantaget att den potentiella vinsten överväger risken.

7.4. Beskriv hur projektet har utformats för att minimera riskerna för forskningspersonerna.

Forskning får enligt etikprövningslagen bara godkännas om det förväntade resultatet inte kan nås på ett annat sätt som innebär mindre risker för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet.

Behandling av personuppgifter som avses i 3 § får godkännas bara om den är nödvändig för att forskningen ska kunna utföras.

Observera att om en behandling ska prövas för första gången på människa måste detta tydligt framgå och relevanta säkerhetsrutiner tydligt beskrivas.

Ange vilka risker som ett deltagande i forskningsprojektet kan innebära. Finns det risker t.ex. med att ingå i en kontrollgrupp?

Följande överväganden har gjorts för att minska risken för mottagare av hjärtan med dysfunktion: Vi har satt upp riktlinjer för att omhänderta ett hjärta med dysfunktion utifrån de data som finns tillgängliga i studier och från vårt center.

Det är alltid upp till ansvarig thoraxkirurg att bestämma om ett hjärta ska omhändertas för transplantation. Det kan finnas flera sammanvägande potentiellt negativa faktorer (exempelvis storleksmismatch, förväntat lång ischemitid) som tillsammans med en hjärtdysfunktion gör att man inte vill omhänderta hjärtat. Detta är för att minska patientrisken.

Studien är inte randomiserad. Detta för att vi ska kunna allokeras bästa möjliga hjärtat till bästa möjliga recipient och inte begränsa oss i en randomiseringsprocess.

Personuppgifter är nödvändiga för projektet och kommer att hanteras med största möjliga säkerhet. Data/resultat/utfall kommer att bevakas för att tidigt identifiera ett sämre utfall för patienter som mottar ett hjärta med dysfunktion.

Patienter som avböjer deltagande i studien kommer inte att erbjudas ett hjärta med funktionspåverkan. Utanför studier har patienten inte möjlighet att påverka vilket organ de får. Dessa patienter kommer alltså eventuellt få sin transplantation senare än om studien inte hade varit aktiv.

7.5. Identifiera och precisera om eventuella etiska problem (nackdelar/fördelar) kan uppstå i ett vidare perspektiv genom forskningsprojektet.

Redovisa t.ex. om vissa grupper (andra än de forskningspersoner som ingår i forskningsprojektet) kan komma att utpekats respektive få hjälp som ett resultat av projektet. Frågan avser även de indirekta riskerna eller den indirekta nyttan. T.ex. genetisk påverkan på kommande generationer eller om resultaten på annat sätt kan tänkas skada vissa grupper.

Vi har inte kunnat identifiera några risker ur ett vidare etiskt perspektiv.

8. Forskningspersoner

8.1. Hur görs urvalet av forskningspersoner?

Forskningsperson: De levande människor som forskningen avser.

Beskriv vilka forskningspersoner som kommer inkluderas i projektet. Redogör för de överväganden som gjorts vid valet av forskningspersoner. Om vissa grupper utesluts från deltagande i projektet ska en motivering till uteslutandet framgå.

Redogör även för hur forskaren kommer i kontakt med eller får kännedom om lämpliga forskningspersoner.

Som forskningsperson avses patienter som accepteras för hjärttransplantation på deltagande sjukhus/center.

Forskningspersonerna rekryteras från de remiss/utredningsfall som kommer till deltagande transplantationscentrum. De patienter som accepteras för hjärttransplantation kommer att tillfrågas om inklusion.

Studien syftar att samla in data från möjliga hjärtdonatorer. Då dessa personer är avlidna räknas de inte som forskningspersoner. Donatorer identifieras med hjälp av transplantationskoordinator.

8.2. Hur många forskningspersoner kommer att inkluderas i forskningsprojektet?

Ange hur många forskningspersoner som totalt kommer inkluderas i projektet samt i förekommande fall hur många som kommer inkluderas i olika delprojekt.

500 patienter som genomgått hjärttransplantation. Patienter som avlider i väntan på organ tillkommer (skattad till ca 100 patienter)

8.3. Vilka urvalskriterier kommer att användas för inklusion?

Ange vilka kriterier som måste uppfyllas för att en forskningsperson ska inkluderas i projektet.

För att en patient ska inkluderas i studien måste deltagaren uppfylla följande kriterier:

Patient som accepterats för hjärttransplantation på i studien deltagande transplantationscenter

Forskningspersonen har gett sitt skriftliga samtycke till att delta i studien

Ålder mer än 18 år

Organdonatorer där vi avser inhämta data ska uppfylla följande kriterier:

Personen ska ha identifierats som möjlig donator vilket innebär neurologiskt status RLS ≥ 7 eller GC S ≤ 4 och bortfall av spontanandning eller minst en kranialnervsreflex

Läkare ska ha haft brytpunktssamtal

Donationsviljan ska vara utredd som positiv

Transplantationskoordinator ska ha kontaktats

Minst en ultraljudsundersökning av hjärtat ska vara gjord

Donatorn är mer än 18 år

8.4. Vilka urvalskriterier kommer att användas för exklusion?

Ange vilka kriterier som måste uppfyllas för att en forskningsperson ska exkluderas ur projektet.

Studien har följande exklusionskriterier:

Mental oförmåga, ovilja eller språksvårigheter som medför svårighet att förstå innebörden av att delta i studien

Annan studie, där patienten är inkluderad, som inte anses kompatibel med aktuell studie

8.5. Ange relationen mellan forskare och forskningspersonerna.

Ange forskarens roll i relation till forskningspersonens roll. Det kan t.ex. vara som behandlare (läkare, psykolog, fysioterapeut etc.) och patient/klient, som lärare och student eller arbetsgivare och anställd. All form av relation som kan tänkas medföra risk för påverkan ska beskrivas. Enligt etikprovningenslagen ska information och samtycke ägnas särskild uppmärksamhet om forskningspersonen står i ett beroendeförhållande till huvudmannen, forskaren eller antas ha svårigheter att ta tillvara sin rätt.

Patienter som planeras för hjärttransplantation kommer att inkluderas i samband med att de accepteras för hjärttransplantation. Personerna kan inkluderas av läkare som är initierad i studien och deltagit i utredning eller studiepersonal.

8.6. Vilket försäkringsskydd finns för de forskningspersoner som deltar i forskningsprojektet?

Forskningshuvudmannen har ansvar för att kontrollera att det finns försäkring som täcker eventuella skador som kan uppkomma i samband med forskningen. Ange vilka försäkringar som forskningspersonen kommer att omfattas av samt vilket skydd försäkringarna ger forskningspersonen.

Patienterna är försäkrade via patientförsäkringen

8.7. Redogör för den beredskap som finns för att hantera oväntade bifynd eller händelser under forskningsprocessen som kan äventyra forskningspersonernas säkerhet.

Beskriv vilken tillgång forskningsprojektet har till utrustning, personal och kompetens för att hantera eventuellt oväntade komplikationer eller bifynd. Beskriv även vilken planering som finns för att hantera eventuella oväntade komplikationer eller bifynd.

Deltagande enheter är högspecialiserade på vård av hjärttransplanterade patienter. Dessa enheter har stor vana av att handlägga medicinska komplikationer. Vi anser inte att studien kommer ge några komplikationer dessa enheter inte kan hantera.

8.8. Kommer ekonomisk ersättning eller andra förmåner betalas ut till forskningspersonerna?

Forskningspersonerna kan utöver ersättning för resor, förlorad arbetsinkomst eller andra utgifter erhålla viss ersättning för obehag och besvär. Ersättningen ska vara skälig. Om barn eller ungdomar under 18 år deltar i forskningsprojektet får sådan ersättning inte vara stor och den bör inte erbjudas i samband med rekryteringen. Vid klinisk läkemedelsprovning med barn eller ungdomar under 18 år får inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget kostnadsersättningar.

Nej

8.8.1. [Om Ja 8.8] Vilken ekonomisk ersättning kommer betalas ut och när?

Max 500 tecken

9. Information och samtycke

9.1. Kommer forskningspersonerna att informeras om forskningsprojektet och tillfrågas om de vill vara med eller inte?

Grundregeln, enligt etikprovningenslagen, är att forskning bara utförs om forskningspersonen har informerats och samtyckt till deltagande. Information till forskningspersonerna kan ges både muntligt och skriftligt.

Ja

9.1.1. [Om Ja 9.1] Hur, när (i vilket skede) och av vem informeras och tillfrågas forskningspersonerna?

Beskriv proceduren för hur information ges och samtycke inhämtas. Vem som frågar, när detta sker och hur samtycket dokumenteras. På vilket sätt säkerställs att forskningspersonen ges betänketid och möjlighet att ställa frågor.

Utförlig redovisning är särskilt viktig när det ingår barn eller personer med nedsatt beslutskompetens i forskningsprojektet.

Hjärtrecipienter kommer att efterfrågas om inklusion i studien i det tidsfönster från att han/hon accepteras för transplantation tills det att han/hon transplanteras. I första hand kommer inklusion att efterfrågas i samband med det besök där patienten accepteras för transplantation. Läkare som handlagt transplantationsutredning eller studiepersonal, väl initierad i studien, kommer att efterfråga inklusion. Muntlig och skriftlig information kommer att ges. Patienter kommer då också att få tillfälle att ställa frågor. Patienten kan gå hem och lämna besked till studien senare. Medgivande dokumenteras skriftligt.

De donatorer som uppfyller kriterier för datainsamling (punkt 8.3) som vi avser samla in data från planerar vi inte tillfråga om inklusion. Vi bedömer att dessa personer inte är forskningspersoner enligt etikprovningenslagen, där samråd eller samtycke behövs. Donatorerna genomgår kliniska rutinundersökningar och studien samlar enbart in data från dessa personers sjukdomsförlopp och undersökningsresultat.

För vissa donatorer kommer vi efterfråga att få omhändertata blod eller vävnad. I dessa fall kommer anhöriga att efterfrågas om godkännande för detta, enligt gällande riktlinjer och regelverk för omhändertagande av vävnad från avliden.

9.1.2. [Om Nej 9.1] Motivera varför forskningspersonerna inte ska informeras och tillfrågas.

Lämna en utförlig redogörelse för de avvägningar som har gjorts och de skäl som ligger till grund för bedömningen att forskningspersonerna inte ska informeras och tillfrågas. Observera att forskning utan information och samtycke endast är möjlig i undantag fall och i den forskning som avses i 3 § etikprövningslagen, eller 20–22 § i etikprövningslagen.

Max 4500 tecken

9.2. Kommer barn under 18 år att ingå i forskningsprojektet?

För barn under 15 år måste barnets samtliga vårdnadshavare ge sin tillåtelse (samtycka) till att barnet får delta i forskningsprojektet.

Barn mellan 15 och 18 år, som inser vad forskningen innebär för hans eller hennes del, ska informeras om och lämna eget samtycke till forskningen. I andra fall ska barnets samtliga vårdnadshavare ge sin tillåtelse (samtycka) till att barnet får delta i forskningsprojektet.

Forskningen får, trots vårdnadshavarnas tillåtelse (samtycke) inte utföras om barnet motsätter sig att forskningen utförs.

Nej

9.2.1. [Om Ja 9.2] Ange barnens ålder.

Max 500 tecken

9.3. Kommer forskningspersoner, vars mening på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande inte kan inhämtas, att ingå i forskningsprojektet?

Ange om forskningsprojektet kommer involvera personer som själva inte kan samtycka till sitt eget deltagande p.g.a. sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller liknande tillstånd.

Nej

9.3.1. [Om Ja 9.3] Motivera varför denna grupp av forskningspersoner ska ingå i projektet.

Forskning utan samtycke på denna grupp av forskningspersoner får endast utföras om forskningen förväntas ge en kunskap som inte är möjlig att få genom forskning med samtycke.

Forskningen ska dessutom förväntas leda till direkt nytta för forskningspersonen. Alternativt ska forskningen bidra till ett resultat som kan vara till nytta för forskningspersonen eller annan som lider av samma eller liknande sjukdom eller tillstånd samt innebära en obetydlig risk för skada eller obehag för forskningspersonen. Forskningspersonen ska så långt som möjligt informeras personligen om forskningen.

Samråd ska ske med närmaste anhörig. Samråd ska också ske med god man eller förvaltare om frågan ingår i uppdraget som god man eller förvaltare. Forskningen får inte utföras om forskningspersonen i någon form ger uttryck för att inte vilja delta eller om någon av dem som samråd har skett med motsätter sig införandet.

Max 2000 tecken

9.3.2. [Om Ja 9.3] Beskriv hur samråd med närmaste anhörig, god man eller förvaltare kommer att ske.

Vid forskning på forskningspersoner, vars mening inte går att inhämta, ska samråd ske med närmaste anhörig som ska få möjlighet att motsätta sig deltagandet. Samråd ska ske med god man eller förvaltare om frågan ingår i uppdraget som god man eller förvaltare.

Max 2000 tecken

10. Registeruppgifter

10.1. Kommer projektet att begära ut uppgifter från ett befintligt register?

Här avses alla typer av register som innehåller personuppgifter eller uppgifter som tidigare varit personuppgifter men senare avidentifierats.

Ja

10.1.1. [Om Ja 9.1] Ur vilket eller vilka register kommer uppgifterna att begäras?

Namnge registret eller registren som uppgifterna kommer att begäras ifrån. Ange även huvudman för respektive register.

Patientregistret

Dödsorsaksregistret

10.1.2. [Om Ja 9.1] Vilka uppgifter kommer att begäras ut och varför?

Beskriv vilken typ av uppgifter som kommer att begäras ut och varför de behövs för att besvara projektets frågeställningar.

En komplett variabellista kan med fördel bifogas som bilaga. Etikprövningsmyndigheten behöver inte alltid en redovisning på variabelnivå för att göra sin bedömning, men det kan ibland underlätta vid begäran hos registerhållaren om den kompletta variabellistan funnits med vid etikprövningen.

I patientregistret finns registrerat IC D-koder och åtgärds-koder för samtliga vårdtillfällen i slutenvård. Samtliga IC D-koder för samtliga vårdtillfällen från att patienten accepterades för transplantation kommer att efterfrågas vid 3, 5 och 10 år efter transplantation.

I dödsorsaksregistret finns registrerat IC D-koder för dödsorsaker. Fråga om patienten är avliden eller ej samt samtliga IC D-koder för dödsorsak kommer att efterfrågas vid 3, 5 och 10 år efter transplantation. Syftet är att kunna följa patienter över tid och se om mottagare av hjärtan med dysfunktion har ökad risk för andra sjukdomar.

11. Resultat från djurförsök

11.1. Finns det relevanta resultat från djurförsök?

Frågan avser framförallt klinisk behandlingsforskning. Om djurförsök inte har utförts, ange då anledningen till detta.

Nej

11.1.1. [Om Ja 11.1] Redogör för resultaten av djurförsöken

Redogör övergripande för de djurförsök som utförts och vilka resultat de gav. Framförallt ska de resultat som är av relevans för detta forskningsprojekt redogöras för.

Max 4500 tecken

12. REDOVISNING AV RESULTAT

12.1. Hur garanteras tillgång till data för forskningshuvudmannen och medverkande forskare?

Normalt ska den som ansvarar för genomförandet av forskningen ha full tillgång till data. Om flera forskare samverkar i uppdragsforskning bör den forskare som är huvudansvarig för genomförandet i förväg komma överens med övriga forskare om tillgång till data.

Huvudansvarig för forskningen har full tillgång till data och databas den där all data registreras. Övriga forskare tilldelas tillgång till data när/om de har en frågeställning/delprojekt i studien och/eller ska arbeta med analys av data.

12.2. Vem eller vilka ansvarar för databearbetning och skriftlig redovisning av resultaten?

Ange vem eller vilka som kommer bearbeta och analysera forskningsdata och vem eller vilka som kommer utforma den skriftliga redovisningen. Normalt ska den som ansvarar för genomförandet av forskningen ha full tillgång till data.

De forskare som har en egen frågeställning/delprojekt i studien ansvarar för databearbetning och skriftlig redovisning av resultat.

Samtliga deltagande forskare i ansökan planeras delta i databearbetning och skriftlig redovisning av resultat.

Ytterligare forskare och delstudier kan tillkomma och då ansvarar dessa för databearbetning och skriftlig redovisning av resultat för den delstudien.

12.3. Hur och när planeras resultaten att offentliggöras?

Ange i vilken form resultaten planeras att offentliggöras. Exempelvis vetenskaplig publicering med peer review, open access, intern rapport. Ange om möjligt en tidsplan för offentliggörandet.

Resultaten planeras att offentliggöras i internationell vetenskaplig publicering med peer review. Preliminärt planeras offentliggörande ett år efter datainsamlingens avslutande.

12.4. På vilket sätt garanteras forskningspersonernas rätt till integritet när materialet offentliggörs?

Redogör för hur data presenteras när den offentliggörs och hur forskningspersonernas integritet skyddas vid offentliggörandet.

All data kommer att redovisas på gruppnivå på ett sådant sätt att enskilda personer inte kommer att kunna identifieras.

13. EKONOMISKA FÖRHÅLLANDEN

13.1. Redovisa eventuella ekonomiska överenskommelser med bidragsgivare eller andra finansiärer (namn och belopp).

Redovisa alla överenskommelser om finansiering som har slutits med den eller de som ska genomföra forskningen. Ange vilka belopp som kommer att erhållas för forskningsprojektet och vad ersättningen ska täcka. Ange även eventuella belopp per forskningsperson.

Inga ekonomiska överenskommelser finns i studien

13.2. Redovisa forskningshuvudmannens, huvudansvarig forskares och medverkande forskares egna ekonomiska intressen.

Redovisa egna ekonomiska intressen i form av t.ex. aktieinnehav, anställning, konsultuppdrag i finansierade företag, eget företag som kan få direkt eller indirekt vinst av forskningen.

Deltagande forskare har inte några egna ekonomiska intressen i studien