

TAKSIGELSE: I forbindelse med udarbejdelse af denne artikel skylder jeg en stor tak for faglig bistand til professor *Peter Damm*, Obstetrisk Klinik, Rigshospitalet. Derudover en stor tak til dr. *Aldo Vacca* for anvendelse af hans illustrationer af et kefalhæmatom og et subgalealt hæmatom fra *Handbook of Vacuum Extraction in Obstetric Practice*.

Fuldstændig referenceliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

1. www.sst.dk. (1. juli 2008). (1. maj 2009).
2. Attilakos G, Sibanda T, Winter C et al. A randomised controlled trial of a new handheld vacuum extraction device. *BJOG* 2005;112:1510-15.
3. Cheong YC, Abdullahi H, Lashen H et al. Can formal education and training improve the outcome of instrumental delivery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:139-44.
4. http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/1999/alert-110_nth-ah_e.html (1. juli 2008)(1. maj 2009).
5. Miksovsky P, Watson WJ. Obstetric vacuum extraction: state of the art in the new millennium. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:736-51.
6. McQuivey RW. Vacuum-assisted delivery: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16:171-80.
7. Vacca A. Vacuum-assisted delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16:17-30.
8. Castro MA, Hoey SD, Towner D. Controversies in the use of the vacuum extractor. *Semin Perinatol* 2003;27:46-53.
9. Murphy DJ, Lieblich RE, Verity L et al. Early maternal and neonatal morbidity associated with operative delivery in second stage of labour: a cohort study. *Lancet* 2001;358:1203-7.
10. O'Mahony F, Settattree R, Platt C et al. Review of singleton fetal and neonatal deaths associated with cranial trauma and cephalic delivery during a national intrapartum-related confidential enquiry. *BJOG* 2005;112:619-26.
11. Simonson C, Barlow P, Dehennin N et al. Neonatal complications of vacuum-assisted delivery. *Obstet Gynecol* 2007;109:626-33.
12. Bofill JA, Rust OA, Schorr SJ et al. A randomized prospective trial of the obstetric forceps versus the M-cup vacuum extractor. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175: 1325-30.
13. Dell DL, Sightler SE, Plauche WC. Soft cup vacuum extraction: a comparison of outlet delivery. *Obstet Gynecol* 1985;66:624-8.
14. Demissie K, Rhoads GG, Smulian JC et al. Operative vaginal delivery and neonatal and infant adverse outcomes: population based retrospective analysis. *BMJ* 2004;329:24-9.
15. Williams MC, Knuppel RA, O'Brien WF et al. A randomized comparison of assisted vaginal delivery by obstetric forceps and polyethylene vacuum cup. *Obstet Gynecol* 1991;78:789-94.
16. Sau A, Sau M, Ahmed H et al. Vacuum extraction: is there any need to improve the current training in the UK? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:466-70.
17. Egge K, Lyng G, Maltau JM. Retinal haemorrhages in the newborn. *Acta Ophthalmol (København)* 1980;58:231-6.
18. Johanson RB, Menon BK. Vacuum extraction versus forceps for assisted vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000224.
19. Thacker KE, Lim T, Drew JH. Cephalhaematoma: a 10-year review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1987;27:210-2.
20. Arad I, Fainmesser P, Birkenfeld A et al. Vacuum extraction and neonatal jaundice. *J Perinat Med* 1982;10:273-8.
21. Govaert P, Vanhaesebrouck P, de PC et al. Vacuum extraction, bone injury and neonatal subgaleal bleeding. *Eur J Pediatr* 1992;151:532-5.
22. Kilani RA, Wetmore J. Neonatal subgaleal hematoma: presentation and outcome – radiological findings and factors associated with mortality. *Am J Perinatol* 2006;23:41-8.
23. Gebremariam A. Subgaleal haemorrhage: risk factors and neurological and developmental outcome in survivors. *Ann Trop Paediatr* 1999;19:45-50.
24. Chang HY, Peng CC, Kao HA et al. Neonatal subgaleal hemorrhage: clinical presentation, treatment, and predictors of poor prognosis. *Pediatr Int* 2007; 49:903-7.
25. Plauche WC. Subgaleal hematoma. A complication of instrumental delivery. *JAMA* 1980;244:1597-8.
26. Boo NY, Foong KW, Mahdy ZA et al. Risk factors associated with subaponeurotic haemorrhage in full-term infants exposed to vacuum extraction. *BJOG* 2005;112:1516-21.
27. Robinson RJ, Rossiter MA. Massive subaponeurotic haemorrhage in babies of African origin. *Arch Dis Child* 1968;43:684-7.
28. Uchil D, Arulkumaran S. Neonatal subgaleal hemorrhage and its relationship to delivery by vacuum extraction. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:687-93.
29. Whitby EH, Griffiths PD, Rutter S et al. Frequency and natural history of subdural haemorrhages in babies and relation to obstetric factors. *Lancet* 2004;363:846-51.
30. Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E et al. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med* 1999;341:1709-14.
31. Towner DR, Ciotti MC. Operative vaginal delivery: a cause of birth injury or is it? *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:563-81.
32. Odita JC, Hebi S. CT and MRI characteristics of intracranial hemorrhage complicating breech and vacuum delivery. *Pediatr Radiol* 1996;26:782-5.
33. Indusekhar R, Olah KS. Serious fetal intracranial haemorrhage associated with the vacuum extractor. *BJOG* 2003;110:436-8.
34. Doumouchtsis SK, Arulkumaran S. Head injuries after instrumental vaginal deliveries. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:129-34.
35. Sheiner E, Levy A, Hershkovitz R et al. Determining factors associated with shoulder dystocia: a population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:11-5.
36. Johanson R, Menon V. Soft versus rigid vacuum extractor cups for assisted vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000446.
37. Teng FY, Sayre JW. Vacuum extraction: does duration predict scalp injury? *Obstet Gynecol* 1997;89:281-5.
38. Hodnett ED, Gates S, Hofmeyr GJ. Continuous support for women during childbirth. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003766.
39. Gupta JK, Hofmeyr GJ. Position for women during second stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD002006.
40. De FS, Esposito S, Rossaro D et al. Risk factors in newborns with severe acidosis at birth. *Panminerva Med* 2007;49:17-9.

Rapportering af bivirkninger og uønskede hændelser i randomiserede kliniske forsøg

Klinisk assistent Bianca Hemmingsen, MScPH Lina Støy, overlæge Jørn Wetterslev, læge Lise Tarnow, cand.pharm. Karin Bach Friis, klinisk assistent Louise Lundby Christensen, it-advisor Nader Sales, overlæge Christian Gluud og Copenhagen Insulin Metformin Therapy Trial-Gruppen*

Good clinical practice (GCP) er en international standard, som skal overholdes ved udførelse af kliniske lægemiddelforsøg på mennesker. Den Europæiske Union (EU) udstedte direktiv 2001/20/EF i 2001 som et led i harmoniseringen af EU-medlemslandenes gennemførelse af kliniske forsøg på mennesker [1]. Direktivet blev implementeret i den danske lov om lægemidler og har været gældende forskningspraksis i Danmark siden maj 2004 [2, 3].

Denne statusartikel giver et kortfattet overblik over de foreliggende GCP-retningslinjer fra *International Committee of Harmonisation* og den danske lovgivning vedrørende bivirkningsrapportering med udgangspunkt i den praktiske implementering af denne i *Copenhagen Insulin and Metformin Therapy* (CIMT)-forsøget. CIMT-forsøget er et randomiseret multicenterforsøg, i hvilket effekten af metformin versus placebo i kombination med tre insulinanalogregi-

STATUSARTIKEL

Rigshospitalet, Center for Klinisk Interventionsforskning, Copenhagen Trial Unit

mer undersøges på progressionen af carotis intima/media-tykkelse hos patienter med type 2-diabetes. I alt 950 patienter med type 2-diabetes vil blive randomiseret til seks lige store grupper [4]. Den praktiske rapportering af uønskede hændelser (*adverse events* (AE)), bivirkninger (*adverse reactions* (AR)), alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events* (SAE)), alvorlige bivirkninger (*serious adverse reactions* (SAR)) og mistænkte uventede alvorlige bivirkninger (*suspected unexpected serious adverse reactions* (SUSAR)) opsummeres (Tabel 1 og Figur 1) [5].

Hovedansvaret for udførelsen af et klinisk forsøg, herunder for indberetning af lægemidlers uønskede hændelser og bivirkninger til de relevante myndigheder, ligger ifølge GCP hos det kliniske forsøgs sponsor (Tabel 1) [1-3, 5, 6]. Ud over den lovpligtige registrering og rapportering af bivirkninger har sponsor altid et ansvar for den løbende vurdering af forsøgets sikkerhed [6].

RAPPORTERING AF HÆNDELSER OG BIVIRKNINGER

Uønskede hændelser og bivirkninger

En AE er en uønsket medicinsk hændelse, der tilstøder en patient eller forsøgsperson, som har modtaget et lægemiddel, og som ikke nødvendigvis anses for at have en kausal sammenhæng med dette lægemiddel [5, 6]. En AR er en uønsket virkning af et lægemiddel uanset dosis [5, 6].

Lægemiddelstyrelsen (LMS) og Videnskabsetisk Komité (VEK) skal senest 12 måneder efter forsøgets afslutning modtage en afsluttende rapport, hvori alle AE og AR er angivet. Ved kortere fase 1-forsøg (under et år) skal AE og AR rapporteres til LMS og VEK inden for 90 dage, efter at den sidste patient har afsluttet sin deltagelse i forsøget [6].

Det er ifølge dansk lov ikke et krav, at producen-

ten af det undersøgte præparat modtager information om AE, men det kan være et krav fra firmaet, hvis firmaet yder finansiel støtte til forsøget.

I CIMT-forsøget rapporteres enhver AE af investigator på standardiserede skemaer i en elektronisk »*case record form*« (eCRF), som er tilgængelig online for alle investigatorer. Alle rapporterede AE vurderes endvidere af en læge. En endelig AE-rapport for CIMT-forsøget sendes til LMS og VEK inden for 12 måneder efter forsøgets afslutning (Tabel 1).

Tilsvarende sker indberetning af AR i en afsluttende rapport til VEK samt LMS senest 12 måneder efter forsøgets afslutning (Tabel 1).

Alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger

En SAE defineres som enhver uønsket hændelse, der resulterer i død, er livstruende, medfører indlæggelse eller forlængelse af en indlæggelse, resulterer i blivende eller betydende invaliditet, medfødte abnormiteter eller påkræver en intervention for at forhindre en af ovenstående hændelser [1, 5, 6]. Hvis man ikke kan udelukke, at en alvorlig hændelse er relateret til forsøgsmedicinen, klassificeres denne som en SAR [1, 5, 6].

En SAE skal indberettes til LMS i en afsluttende rapport senest 12 måneder efter forsøgets afslutning. For fase 1-forsøg af kortere varighed (under et år) skal rapport over SAE afleveres inden for 90 dage [1, 2, 5, 6].

SAR rapporteres til LMS på årlige lister med en ledsagende kommentar om konsekvenser for forsøgets afvikling. Både sponsor og investigator skal fremføre deres vurdering af kausalitet i rapporten til LMS. Sponsor må ikke underkende investigators vurdering, hvorfor rapporter, hvor sponsor ikke er enig med investigator, også skal rapporteres. Disse vurderinger skal anføres [1, 2, 5, 6].

VEK skal modtage årlige indberetninger af både SAE og SAR samt en afsluttende rapport herom senest 12 måneder efter forsøgets afslutning.

Rapporterne til VEK skal desuden indeholde en rapport over forsøgspersonernes sikkerhed [1, 2, 5, 6].

Når investigator i CIMT-forsøget bliver bekendt med en alvorlig hændelse, skal vedkommende inden for 24 timer, efter at han/hun er blevet bekendt med hændelsen, indføre det i eCRF. Sponsor eller dennes stedfortræder informeres automatisk via e-mail om indberetningen af en SAE i eCRF'en. Såfremt der er brug for supplerende oplysninger til indberetningen, kontaktes investigator. Sponsor eller dennes stedfortræder vurderer relation til forsøgsmedicinen. Såfremt den rapporterede SAE formodes at have relation til lægemidlet, rapporteres den alvorlige hændelse som en SAR.



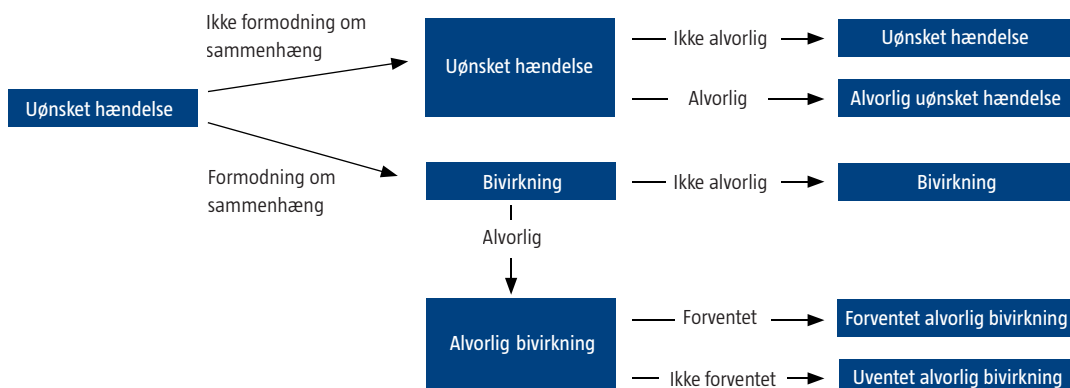
TABEL 1

Oversigt over rapportering til relevante myndigheder.

	Lægemiddelstyrelsen	Den Videnskabetiske Komité
Hændelse (<i>adverse event</i>)	Afsluttende rapport	Afsluttende rapport
Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)	Afsluttende rapport	Afsluttende rapport
Alvorlig hændelse (<i>serious adverse event</i>)	Afsluttende rapport	Årlig indberetning Afsluttende rapport
Alvorlig bivirkning (<i>serious adverse reaction</i>)	Årlig indberetning Afsluttende rapport	Årlig indberetning Afsluttende rapport
Mistænkt uventet alvorlig bivirkning (<i>suspected unexpected serious adverse reaction</i>)	Inden for 7 dage ved livstruende eller død Efterfølgende opfølgning inden 8 dage Øvrige inden for 15 dage Afsluttende rapport	Årlig indberetning Afsluttende rapport


FIGUR 1

Oversigt over vurderingen af uønskede hændelser i kliniske forsøg.



Da hypoglykæmi er en hyppig bivirkning ved insulinbehandling, er det i CIMT-forsøget valgt – og godkendt af LMS – at indlæggelser på under 24 timer, der er forårsaget af hypoglykæmi, ikke skal indberettes.

Det er i CIMT-forsøget valgt at sende en årlig rapport over SAE, samt en afsluttende rapport for forsøget inden for 12 måneder efter forsøgets afslutning til både LMS og VEK (Tabel 1).

I CIMT-forsøget er det aftalt med producenten af insulin (Novo Nordisk A/S), at der gives besked til dem senest tre dage efter observation af en SAR.

Mistænkte uventede alvorlige bivirkninger

En SUSAR er en hændelse, der ud over at være en SAR også er uventet. Det sidste bedømmes i forhold til referencedokumenter, som indeholder en beskrivelse af lægemidlets kendte bivirkningsprofil. Det kan f.eks. være LMS's produktresumé eller *investigators brochure*. Tilfælde af en hændelse, som vurderes at være en SUSAR af enten investigator eller sponsor, skal medføre at behandlingskoden brydes for sponsor, inden der rapporteres til myndighederne, hvis der benyttes blindet intervention. Hvis det efter afblinding stadig vurderes, at hændelsen er en SUSAR, skal denne rapporteres til LMS. Dette sker elektronisk via LMS's hjemmeside. Tidsfristen for indrapportering er syv dage, efter at sponsor er blevet bekendt med en dødelig eller livstruende SUSAR. Inden for yderligere otte dage skal sponsor indsende en opfølgende rapport til LMS med oplysning om konsekvenser for forsøget. Tidsfristen er 15 dage for de øvrige SUSAR'er (Tabel 1). Desuden skal SUSAR'er fremgå af den afsluttende rapport til LMS.

VEK skal have indberetning om SUSAR'er årligt samt i en afsluttende rapport.

Når en SUSAR finder sted, er sponsor forpligtet til at informere alle investigatorene i forsøget [1, 2, 6].

Hvis en hændelse i CIMT-forsøget mistænkes at være en SUSAR, der er relateret til metformin, brydes behandlingskoden vedrørende placebo eller metformin. Anmeldelsen af SUSAR sker via eCRF, som automatisk viderestiller til LMS's anmeldelsesblanket, der udfyldes af investigator. Det udfyldte SUSAR-skema sendes via e-mail til sponsor eller til den, som sponsor har delegeret opgaven til, der desuden vurderer den mistænkte SUSAR. Indrapportering til LMS og VEK følger gældende retningslinjer. I CIMT-forsøget er det aftalt med producenten af insulin (Novo Nordisk A/S), at der gives besked til dem senest tre dage efter, at der er observeret en SUSAR.

PERSPEKTIVERING

Randomiserede kliniske forsøg fokuserer på gavnlige effekter af en intervention. For at kunne anbefale den mest gavnlige intervention er det imidlertid vigtigt at tage højde for bivirkninger ved interventionen og for alvorligheden af bivirkningerne.



FAKTABOKS

Hændelse (*adverse event*)

Ethvert uønsket medicinsk tilfælde, der tilstøder en patient eller en forsøgsperson, som har modtaget et lægemiddel, og som ikke nødvendigvis anses at have en kausal sammenhæng med denne behandling.

Bivirkning (*adverse reaction*)

Alle skadelige og utilsigtede reaktioner af et lægemiddel uanset dosis.

Alvorlig hændelse (*serious adverse event*) samt alvorlig bivirkning (*serious adverse reaction*)

Ethvert medicinsk tilfælde uanset dosis, som resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalisering eller forlængelse af eksisterende hospitalisering, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet/uarbejdsdygtighed eller en medfødt anomali/misdannelse eller kræver intervention for at forebygge en af ovenstående hændelser.

Mistænkt uventet alvorlig bivirkning (*suspected unexpected serious adverse reaction*)

Uventet mistænkt alvorlig bivirkning.

Bivirkninger.



Der er flere eksempler på, at rapportering af uønskede hændelser fra kliniske forsøg har fået hidtil ukendte lægemiddelreaktioner frem i dagens lys. Et eksempel er glitazoner til behandling af diabetes, som øger risikoen for osteoporotiske frakturer hos kvinder. Mistanke om øget frakturrisiko blev rejst efter analyse af uønskede hændelser, der blev rapporteret i ADOPT-forsøget, hvis primære effektmål var at undersøge forskelle i glykæmisk kontrol hos 4.360 type 2-diabetikere i behandling med henholdsvis rosiglitazon, metformin og glyburid. I forsøget blev der fundet en mere end dobbelt så høj forekomst af frakturer hos kvinder i rosiglitazongruppen på 15,1% versus 7,3% i metformingruppen ($p = 0,008$) og 7,7% i glyburidgruppen ($p = 0,0029$) [7].

Internationalt er der fokus på at synliggøre uønskede hændelser ved behandling og forsøg med lægemidler. Siden 2001 har det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) oprettet *European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance* (EudraVigilance)-projektet, som er en fælles europæisk database til registrering af bivirkninger. Alle bivirkninger, som er blevet rapporteret til den danske LMS, er siden 2002 blevet overført elektronisk til EudraVigilance-systemet [8]. Det er beklageligt, at offentligheden ikke har adgang til disse oplysninger [9].

Kliniske forsøg på mennesker, som ikke er lægemiddelforsøg, for eksempel forsøg med kirurgiske interventioner (nye operationsteknikker, implantater, proteser), er ikke underlagt GCP-reglerne. En lignende vejledende standard for udførelse af sådanne kliniske forsøg er imidlertid ønskværdig [9]. Standarder for forsøg med medicinsk udstyr blev indført i januar 2006 [10].

I CIMT-forsøget har man valgt at foretage bivirkningsrapportering via eCRF, som nemt giver et overblik over de registrerede AE/AR/SAR/SAE og automatisk viderestiller til SUSAR-skemaet på LMS's hjemmeside. Netop på grund af den omfattende udbredelse af interventionerne i CIMT-forsøget er det vigtigt, at kendskabet til eventuelle bivirkninger baserer sig på systematisk erhvervet information om deres optræden og karakter. Derfor har investigatorene i

CIMT-forsøget valgt at indføre rapporteringen af uønskede hændelser og bivirkninger i eCRF, således at denne er ligeså enkel og lettilgængelig som rapporteringen af forsøgets øvrige data.

KORRESPONDANCE: Bianca Hemmingsen, Copenhagen Trial Unit, Center for Klinisk Interventionsforskning, Rigshospitalet, 2100 København Ø.
E-mail: bh@ctu.rh.dk

ANTAGET: 11. august 2009

FØRST PÅ NETTET: 15. februar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Louise Lundby Christensen har aktier i Novo Nordisk A/S. De øvrige forfattere har ingen interessekonflikter

*) Professor Sten Madsbad, overlæge Ole Snorgaard, overlæge Michael Røder, professor Birger Thorsteinsson, overlæge Birthe Gade-Rasmussen, overlæge Anne Jarløv, overlæge Simone Sneppen, overlæge Elsebeth Duun, overlæge Tonny Jensen, overlæge Elisabeth Mathiesen, ledende overlæge Hans Perrild, overlæge Thure Krarup, overlæge Henrik Vestergaard, overlæge Flemming Nielsen, overlæge Christoffer Hedetoft, overlæge Leif Breum, læge Louise Lundby Christensen, læge Søren S. Lund, læge Trine W. Boesgaard, læge Lise Tarnow, professor Oluf Pedersen, professor Allan Vaag, kliniskchef Thomas Almdal, klinik assistent Bianca Hemmingsen, overlæge Jørn Wetterslev og overlæge Christian Gluud.

Øvrige medlemmer: GCP-koordinator Birgitte Vilsbøll Hansen, GCP-koordinator Mette Rosenfeldt og dataingeniør Nader Salas.

LITTERATUR

1. Europa Parlamentets og Europarådets direktiv 2001/20/EF af april 2005 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug. Den Europæiske Unions Tidende 4.4.2001: L121/34-L121/44.
2. Bekendtgørelse om kliniske forsøg med lægemidler på mennesker. BEK nr 295 af 26/04/2004.
3. Gluud CN. GCP-direktivets konsekvenser for klinisk lægemiddelforskning. Ugeskr Læger 2003;165:1662.
4. Lundby Christensen L, Almdal T, Boesgaard T et al. Study rationale and design of the CIMT trial: The Copenhagen Insulin and Metformin Therapy Trial. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:315-22.
5. Lægemiddelstyrelsen. Vejledning om anmeldelse af kliniske forsøg med lægemidler på mennesker. Januar 2004. www.laegemiddelstyrelsen.dk/hentmedie.asp?fillID=4719 (1. marts 2009).
6. EU-kommissionen. Detailed guidance on the collection, verification and presentation adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use. April 2006. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/21_susar_rev2_2006_04_11.pdf (1. marts 2009).
7. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM et al: Rosiglitazone-associated fractures in type 2-diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:345-851.
8. <http://eudravigilance.emea.europa.eu/highres.htm> (1. marts 2009).
9. Huemer KH, Thirstrup S, Gluud C et al. European Clinical Research Infrastructure Network – Transnational Working Groups. Deliverable 4: Clinical research in Europe. Nov 2008. <http://www.ecriin.org/> (1. marts 2009).
10. Lægemiddelstyrelsen. Vejledning i hvordan man ansøger om tilladelse til at udføre en klinisk afprøvning af medicinsk udstyr på mennesker. Lægemiddelstyrelsen, Januar 2009. <http://www.medicinskudstyr.dk/1024/visArtikel.asp?artikelID=11633> (1. marts 2009).