

Den kliniske forskningsenhed

Professor Hans E. Johnsen, oversygeplejerske June Korup, ledende projektsygeplejerske Lene Lundby, laboratorieleder Karen Dybkær & ledende overlæge Anne Bukh

STATUSARTIKEL

Århus Universitets-hospital, Aalborg Sygehus, Hæmatologisk Afdeling, Medicinsk Center

Strategien i vores kamp mod sygdomme undergår i dag et paradigmeskift som et resultat af mange års forskning [1]. Målet er ikke længere kun at foretage lægemiddelafrøvnninger for at kurere de fleste, men at udvikle metoder, som optimerer behandlingen for hvert enkelt individ. Herved vil den enkelte patient komme til at drage maksimalt fordel af nye landvinninger, hvis de implementeres i det fokuserede patientforløb.

Den målrettede implementering af nye diagnostiske tiltag, behandling og effektvurdering tillader samtidig en parallel høst af ny viden. Erkendelsen af, at translationel forskning rækker ind i driften og omvendt, er fundamentet for fremtidens evidensbase-rede sundhedsvæsen [2]. Det er derfor åbenbart, at forskning i dag ikke er en privat sag, men indebærer et multidisciplinært samarbejde på kryds og tværs i sundhedsvæsenet, og at en succesfuld udnyttelse af de involverede netværk kræver en klar beskrivelse af ansvarsfordelingen og de organisatoriske rammer.

Der er mange, som kan nikke genkendende til nedenstående organisatoriske beskrivelse og dens aktiviteter, men det er vores erfaring, at der blandt flere er en vis usikkerhed og uvidenhed omkring betydningen af de forskellige infrastrukturer vedrørende forskning i den kliniske hverdag. Dette gør sig specielt gældende, når strategiske og politiske midler til forskningsrelaterede infrastrukturer skal fordeles fra

offentlige fonde. Vi har oplevet vanskeligheden med at få støtte til de afdelings- og patientnære katalytiske komponenter af den kliniske forskning, der er en nødvendighed for at leve op til eksisterende regelsæt. Selv i internationale rapporter vedrørende klinisk forskning [3, 4] er betydningen af denne velorganiserede patientnære basisfunktion ofte overset, hvilket er baggrunden for denne beskrivelse, der sætter fokus på den kliniske forskningsenhed [5].

Beskrivelsen tager udgangspunkt i de erfaringer, vi har fået ved opbygningen af enheden ved Hæmatologisk Afdeling, Medicinsk Center, Aalborg Sygehus. Det er vores håb, at beskrivelsen kan gøre det nemmere for andre specialer at etablere sig og ikke mindst at opnå økonomisk støtte hertil.

DEN KLINISKE FORSKNINGSKULTUR

Etablering af en veldefineret organisation og ledelse for såvel drift som forskning er fundamentet i en universitetsafdelings strategi for individualiserede behandlinger. Erkendelsen af, at implementering af individualiseret behandling er et forsøg med hver enkelt patient, gør, at en sådan strategi kræver tæt, løbende kontrol af patientforløb og kvalitetsvurdering på alle niveauer i den kliniske forskningskultur.

Denne strategi bruger den klassiske videnskabelige metodik, hvor kliniske observationer bruges til at opstille en hypotese, hvorfra der udledes en række klinisk relevante spørgsmål. Disse spørgsmåls mulige svar forsøges derefter beskrevet i forskningsprojekter med angivelse af materialer og metoder. Disse projekter gør brug af både registrering af patientdata, diagnostik og udredning, behandlingsresultater, væv og en lang række nye, avancerede og krævende laborieteknikker. Processen standardiseres i forskningsprotokoller via krav fra de regulerende myndigheder i form af internationale retningslinjer for god klinisk praksis (GCP) [6]. At opfylde disse krav er en nødvendighed for fremtidig akkreditering som en afdeling, der udøver kvalificeret klinisk forskning.

I den enkelte afdeling kræves dertil hjælpefunktioner i form af en forskningsenhed og et forskningssekretariat, som sammen med de kliniske databaser og biobanker katalyserer anvendt forskning.

I denne statusartikel har vi kort beskrevet disse delelementer i den strategi, som er valgt til gavn for



BOKS 1

Infrastrukturer i klinisk forskning

Den *kliniske forskningsenhed* katalyserer den kliniske eksperimentelle forskning og overvåger patientpopulationen med henblik på protokol gennemførelse og registrering i databaser samt medvirker til, at protokol- og lovkrav overholdes.

En *biobank* og de *kliniske databaser* opsamler og organiserer alt væv i forskningsprojekter samt registrerer patientforløbet i overensstemmelse med myndighedernes krav om sikkerhed og kvalitet af data.

Et *forskningslaboratorium* udfører patogeneseforskning og udvikler specialdiagnostik af speciallets sygdomme.

Et *klinisk forskningssekretariat* overvåger bevillinger, budgetter, regnskaber, projekter, protokoller og ansøgninger samt udfærdiger videnskabelige rapporter til publikation.

vores patienter. Det er vigtigt, at rapporten læses med forståelsen af, at hverken forskningsenheden eller sekretariatet er ansvarlig for forskningen, men er katalyserende hjælpefunktioner i opgaverne, der udføres af multidisciplinære grupper bestående af sundhedsvæsnets læger, molekylærbiologer, bioinformatikere, statistikere, sygeplejersker, social- og sundhedsassistenter, laboranter og bioanalytikere. Disse hjælpefunktioner skal være til gavn for den daglige klinik og øge fagligheden for alle i overensstemmelse med de krav, som pålægges os i Sundhedsloven [7].

FORSKNINGSINDSAT OG ORGANISATION

Klinisk forskning omfatter projekter, i hvilke man studerer et eller flere led af patientens kliniske forløb, dvs. symptomoplevelse, primær diagnostik, behandling, rehabilitering, tilbagefald, palliativ behandling og terminal pleje samt sundhedsfremme, primær forebyggelse og screening. Forskning sker derfor i et samarbejde mellem basal forskning, teknologitug forskning og epidemiologisk og psykosocial kræftforskning.

Dette involverer patienter eller prøver fra patienter, og resultaterne kan relativt hurtigt komme patienterne til gode ved at forbedre muligheden for at stille en præcis diagnose og at behandle mere effektivt og skånsomt.

Udviklingen af nye analyser og behandlinger foregår i forskellige trin, som ofte starter med laboratorieforskning. Det sidste og væsentligste af disse udviklingstrin er det »kliniske projekt«, i hvilket man sammenligner den nye analyse- eller behandlingsform med den analyse eller behandling, der ellers bliver betragtet som bedst. En sådan indsats kræver veldefinerede enheder som vist i **Boks 1**.

Sammenhængen mellem disse kerneenheder fremgår af illustrationen i **Figur 1**, som viser delkomponenterne, der bygger bro fra den kliniske afdeling til forskningslaboratoriet – og kommer patienten til gode. Brobygningen omfatter således katalyse af anvendt forskning. Substratet i forskningen omfatter data i de kliniske databaser og materialet i biobankerne. Disse er unikke for sundhedsvæsnets og kan med gennemtænkt planlægning opnå en meget høj kvalitet for alle patientkategorier.

FORSKNINGSENHEDENS FUNDAMENT OG FUNKTION

Den kliniske forskning kræver medinddragelse af patienter, personale og offentlighed. Hertil hører samarbejdet med det videnskabetiske komitesystem og andre regulerende myndigheder. Patientinformation og -forståelse er en nødvendig forudsætning, hvad enten det drejer sig om forebyggelse, behandling, kontrol, pleje, palliation eller rehabilitering.

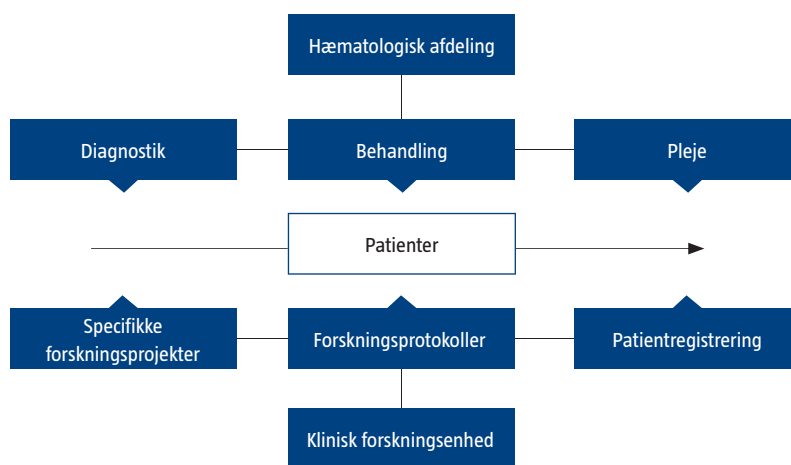
FIGUR 1

Den kliniske forskningsenheds placering i infrastrukturen parallelt med forskningssekretariatet på den hæmatologiske afdeling – begge aktiviteter katalyserer den translationelle forskning, som forbinder forskningslaboratoriet og den kliniske afdeling. Substraterne for den katalyserende proces bruger de kliniske databaser og laboratoriedatabaser samt patientprøver i biobanker. Det betyder, at infrastrukturen ikke skaber forskningsprojekter eller producerer forskningsresultater, men alene katalyserer processen.



FIGUR 2

Patientforløbet som udgangspunkt for og støtte til den kliniske forskning i den hæmatologiske afdeling. Patientforløbet starter fra venstre og gennemløber de viste delelementer som led i afdelingens faglige funktioner og genererer data af forskningsmæssig værdi.



Den kliniske forskning tager ofte udgangspunkt i hele patientforløbet og støttes af såvel konventionel diagnostik og behandling som af den protokollerede registrering af forsøgsresultater. Målet er, at patienten kommer igennem forløbet med den bedst mulige behandling samtidig med, at der genereres viden til gavn for fremtidige patienter – som illustreret i **Figur 2**.

**BOKS 2****Opgaverne, som personalet i den kliniske forskningsenhed skal varetage**

Strukturere gennemførelsen af de kliniske forskningsprojekter, som i henhold til afdelingens forskningsplaner prioriteres til iværksættelse.

Sikre overholdelse af lovgivning og internationale regler for god klinisk praksis samt etiske aspekter i forbindelse med håndteringen af de kliniske forskningsprojekter.

Sikre, at afdelingens personale kan håndtere de forskningsmæssige opgaver som en naturlig del af den kliniske praksis og dermed medvirke til, at forskningsaktiviteterne er af høj kvalitet i afdelingen.

Sikre kvalitet og dokumentation i forbindelse med datarapportering.

Indrapportere til kliniske databaser.

**BOKS 3****Den praktiske håndtering af kliniske forskningsprojekter**

Startfasen, hvor projektet godkendes internt i afdelingen og gøres klar til inklusion af patienter.

Gennemførelsesfasen, hvor patienter tilbydes deltagelse i protokolleret behandling (screening af patienter, inklusion af egnede patienter, indsamling, dokumentation og monitorering af protokolspecifikke data).

Opfølgingsfasen, hvor patienten afslutter protokolleret behandlingsforløb og indgår i et kontrolforløb.

Slutfasen, hvor der foretages afrapportering og arkivering af data.

Enheden består af en ledende projektsygeplejerske, projektsygeplejersker, projektsekretærer samt en datamanager. Opgaverne, som personalet i den kliniske forskningsenhed skal varetage, har overordnede mål – som vist i **Boks 2**.

Der er udfærdiget et detaljeret regelsæt, som omhandler dels de berørte medarbejderes ansvars- og arbejdsfordeling, specielt i forbindelse med opstart og praktisk planlægning af protokollerede kliniske undersøgelser, og dels retningslinjer for godkendelse, aktivering og registrering af de protokollerede behandlinger i afdelingen.

Forskningsprojekterne omfatter kliniske udrednings- og behandlingsprotokoller såvel som ph.d.-protokoller, der tager udgangspunkt i en for afdelingen relevant klinisk problemstilling. Implementering af et klinisk protokolleret forskningsprojekt sker i henhold til afdelingens interne godkendelsesprocedure.

Den praktiske håndtering af protokollerede kliniske forskningsprojekter gennemgår fire faser – som vist i **Boks 3**.

OPSUMMERING OG DISKUSSION

Vi har med denne beskrivelse af forskningsorganisationens infrastruktur ønsket at præsentere fundamentet for de initiativer, der aktuelt tages i forhold til oprioriteringen af klinisk forskning og behandling i det danske sundhedsvæsen. Dette sker mest effektivt ved, at forskningen er en integreret del af den forbedrede patientbehandling, ligesom patientbehandlingen skal være en integreret del af datagenerering i forskningsprojekter. Opnås dette, er der en kæmpe mulighed for at deltage i udviklingen på lige fod med private firmas afprøvning af nye lægemidler og analytiske test.

Budskabet er, at forskningsenheden og forskningslaboratoriet samt -sekretariatet er at betragte som hjælpeværktøjer for afdelingens kliniske personale i bestræbelsen på at levere den optimale forsknings- og behandlingsindsats på en universitetsafdeling som ønsket af det administrative og politiske system [9].

Der er sket meget i det danske sundhedsvæsen, efter at den kliniske forskning i løbet af 1990'erne, i den hellige »produktions« navn, blev skudt i sænk pga. manglende forskningstid og -kapacitet, reduceret faglig status og meriteringsværdi i afdelingerne. I dag er mulighederne helt anderledes, og vi kan konstatere, at der er indtrådt en forståelse for, at det faglige niveau og patienttilfredsheden på de danske universitetsafdelinger er afhængig af forskning og udvikling – og vice versa.

Fremtidsmulighederne accentuerer dog et presserende akut behov for en national indsats, der styrker den kliniske forskning ved at fundere bl.a. de katalyserende infrastrukturer. Det drejer sig om basale driftstiltag, der vil fremme funktionsduelige nationale multidisiplinære sygdomsspecifikke netværk – med kontakt til og interesse fra internationale miljøer.

Disse tiltag vil knytte patienten og forskeren sammen i det fælles mål at udvikle sundhedsvæsenets faglighed og forbedre forebyggelse, diagnostik, prognosevurdering, behandling, rekonvalescens og palliation.

Til sidst må det ikke glemmes, at aktiviteterne bør sættes i forhold til de forventninger, som er rejst. Det er nødvendigt, at aktiviteterne på længere sigt afgørende kan reducere sygelighed og død hos patienterne, og at effektiviteten af infrastrukturerne vurderes løbende via datakvalitet, antal kliniske protokoller, færdiggjorte projekter inklusive p.hd.-forløb, publikationer, samarbejder og mængden af driftsmidler via tildelte forskningsmidler.

KORRESPONDANCE: Hans E. Johnsen, Hæmatologisk Afdeling, Forskningshus, 9000 Aalborg. E-mail: haej@rn.dk

ANTAGET: 29. juni 2009

FØRST PÅ NETTET: 23. november 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Zerhouni EA. US biomedical research: basic, translational, and clinical sciences. *JAMA* 2005;294:1352-8.
2. Henrik R. Wulff. Vejen til evidensbaseret medicin. *Ugeskr Læger* 2005;167:4724.
3. Cooksey D. A review of UK health research funding, 2006 www.tsoshop.co.uk (1. maj 2009).
4. Medicinsk sundhedsforsknings vilkår og fremtid – med særligt henblik på sygehusområdet. Rapport fra udvalget om rammebetingelser for medicinsk

- sundhedsforskning (MESUF-rapporten). København: Forskningsministeriet og Sundhedsministeriet, 1999.
5. Klinisk kræftforskning i Danmark, konkrete tiltag til understøttelse af kræftbehandlingsplanen (KOF-rapporten). København: Forskningsstyrelsen, 2004.
 6. www.eortc.be/Services/Doc/clinical-EU-directive-04-April-01.pdf (1. maj 2009).
 7. Lov nr. 546 af 24. juni 2005. Sundhedsloven.
 8. Medicinsk Sundhedsforsknings Fremtid (MESUF-rapporten). 2001. www.fi.dk/ (1. maj 2009).

Accidental intraarteriel injektion af propofol

Læge Maj Kjærgaard & overlæge Marie Louise Roving

I forbindelse med anæstesi er komplikationer til accidental intraarteriel injektion (AIAI) af thiopental velbeskrevne og alment kendte. Alvorligst er lokal iskæmi og vævsnekrose. Derimod har vi kun sparsom viden om komplikationerne ved AIAI af propofol, som er det i dag formentlig hyppigst anvendte anæstetikum til intravenøs brug. Vi beretter her om AIAI af propofol hos en 37-årig kvinde.

SYGEHISTORIE

En 37-årig, rask og normalvægtig kvinde blev klargjort til anæstesi til et elektivt gynækologisk indgreb. Der var planlagt indledning samt vedligeholdelse af anæstesen med intravenøs propofol og remifentanyl. På grund af vanskeligt tilgængelige vener på håndryggene blev der anlagt en 20-gauge-kanyle i regio cubiti på højre arm. Der blev ikke observeret påfaldende tilbageløb af blod ved tilslutning af drop med 0,9% NaCl, som indløb upåfaldende. Rutinemæssigt blev der anvendt dropsæt med tilbageløbsventil. Remifentanylinfusion blev påbegyndt med både forventet virkning og anslagstid. Efter indgift af 80 mg propofol klagede patienten over smerter ved injektionsstedet. Disse smerter blev tolket som venøse injektionssmerter, og injektionen fortsatte, til der i alt var givet 160 mg propofol. Dette ligeledes med forventet effekt samt anslagstid. På dette tidspunkt blev det observeret, at NaCl-infusionen ikke løb, hvorfor dropflasken blev hævet yderligere. Der blev nu observeret pulssynkront indløb, hvilket gav mistanke om AIAI. Der blev observeret hyperæmi og ødem med hævelse til knap dobbelt størrelse omkring injektionsstedet samt af højre arm distalt for injektionen. Hånden forblev hyperæmisk i ca. 15 minutter, hvorefter såvel hævelse som hyperæmi forsvandt. Ved seponering af infusionssettet blev der observeret pulsation ud af kanylen. Infusionen blev afbrudt,

og der blev anlagt en ny velfungerende kanyle på venstre håndryg, hvorefter operationen blev udført ukompliceret. Højre arm var i hele forløbet varm og et pulsoximeter fungerede med høje ilt saturationsværdier på alle fingre. Der var desuden tydelig puls i arteria radialis.

Karkirurg, Giftcentralen og producenten (Braun) blev kontaktet med henblik på interventionsforslag i form af eventuel fortynding, medicinindgift eller kirurgi, men fandt ingen indikation for yderligere tiltag.

Patienten blev observeret med pulsoximeter 24 timer postoperativt. I dette tidsrum var højre arm uden rødme, hævelse og med normal pulsoximetri, patienten havde ingen smerter, og der var ingen funktionelle deficit af højre hånd. Patienten blev udskrevet uden sequelae.

DISKUSSION

Der foreligger talrige rapporter, der beskriver komplikationer i form af vasospasme, destruktion af karvæggen samt trombotisk okklusion efter AIAI af thiopental [1]. Dog findes der kun sparsomme beskrivelser af AIAI af propofol [2-4]. De vigtigste symptomer, der er beskrevet, er intens smerte ved injektion, flygtig hypoperfusion efterfulgt af hyperæmi, som i enkelte tilfælde persisterer i flere døgn. I ingen tilfælde har dette medført alvorlige komplikationer, funktionelle begrænsninger eller blivende sequelae. I et in vitro studie af injektion af propofol i en central arterie i et kaninøre fandt man efter injektion hverken vaskulære spasmer eller konstriktion, og endotelet forblev intakt [5]. Dog pointeredes det, at dette ikke udelukker muligheden for embolisering eller for, at fysisk interaktion med blodkomponenter kan påvirke perfusionen. Der er ingen erfaringer med effekt af en eventuel behandling efter AIAI af propofol.

Prædisponerende for AIAI er karanomalier, lavt

KASUISTIK

Glostrup Hospital,
Operations- og
Anæstesiologisk
Afdeling Y