

VARSEL OM UFORSVARLIGHET I LONG COVID STUDIEN MINIRICO – Mental trening og Nikotinamid Ribosid for Long Covid -Søknadsnummer 533539

Jeg viser til REK sør-øst sin godkjenning av prosjektsøknad datert 18.11.2022, hvor prosjektet er godkjent under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknad og protokoll, og at det er i henhold til bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter. Det viser seg imidlertid at studien ikke gjennomføres i henhold til forutsetningene for godkjenning, og i sin nåværende form strider den med flere av bestemmelsene i helseforskningsloven.

Brudd på samsvar mellom godkjent prosjekt og prosjektgjennomføring

Vennligst se vedlagte lenke, som gir et konkret bilde av innholdet i den kognitive metoden i studien: <https://piccolo-orca-rxh4.squarespace.com/> . I denne lenken framgår det at den mentale intervensjonen som skal gjennomføres inneholder elementer som både strider imot forutsetningene i prosjektet og helseforskningsloven. Metoden er ikke tilstrekkelig beskrevet i søknaden, og det er ikke foretatt en reell risikovurdering av metoden.

Metoden, slik den blir presentert i søknaden, beskrives som et mentalt treningsprogram, uten nærmere konkretisering av innhold. Metoden som presenteres av Silje Reme, Vegard B. B. Wyller m. flere i lenken, er imidlertid en kontroversiell metode som har likhetstrekk med Lightning Process, og som går på å fortelle deltagerne at **det ikke feiler dem noe fysisk, og at de ikke skal hensynta symptomer**. En slik metode er forbundet med både psykisk og fysisk risiko for deltagerne. At denne informasjonen var utelatt i søknaden, er så alvorlig at det bør ansees brudd på forutsetningen for godkjenning.

Brudd på forsvarlighet i helseforskningen

I helseforskningsloven §5 fremgår det at forskning skal organiseres og utøves forsvarlig, og at hensynet til deltagerens velferd og integritet skal gå foran vitenskapens og samfunnets interesser. REK har ansvaret for å vurdere forsvarligheten av medisinske og helsefaglige forskningsprosjekt. I dette prosjektet er imidlertid denne forsvarlighetsvurderingen gjort på et sviktende grunnlag. Fordi opplysninger om metoden som er av avgjørende betydning for risikovurderingen av prosjektet, er holdt tilbake, har det i prosjektet ikke blitt gjennomført en informert og tilstrekkelig vurdering av forsvarlighet.

I sin nåværende form utgjør den kognitive metoden en stor helserisiko for pasientene. Sykdomsforverring ved overbelastning for både Long Covid og ME/CFS er godt dokumentert i nyere studier, og WHO har i sin nyeste «Living guidance for clinical management of COVID-19 lagt vekt på at pasienter med PEM og Ortostatisk Intoleranse må følges opp spesielt med hensyn til potensiell sykdomsforverring.

Ifølge Artur Federowski ved Karolinska Institutet, har en stor andel av Long Covid pasientene autonome dysfunksjoner, og så mange som 30% ([Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation: Trends in Endocrinology & Metabolism \(cell.com\)](#)) av Long Covid pasienter med alvorlig Long Covid oppfyller kriteriene for Postural Takykardi Syndrom (POTS), som gir ortostatisk intoleranse ([Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome After COVID-19: A... : Journal of Cardiovascular Pharmacology \(lww.com\)](#)).

Flere studier peker på at PEM (PESE)er en stor utfordring i pasientgruppen ([Chronic Fatigue and Postexertional Malaise in People Living With Long COVID: Observational Study - PubMed \(nih.gov\)](#)) ([Post-exertional malaise may persist in Long COVID despite learning STOP-REST-PACE: Fatigue: Biomedicine, Health](#)

[& Behavior: Vol 0, No 0 \(tandfonline.com\)](#)), og at avhengig av symptombyrde og sykdomshistorie i pasientgruppen som observeres, kan så mange som 2/3 av LC pasientene ha PEM i ulik grad.

Deltakerne i MiniRico-studien burde vært kartlagt med tanke på ortostatisk intoleranse og PEM ved inklusjon til studien, og det burde blitt tatt grep for å forhindre forverring av tilstanden for denne gruppen. Men i søknaden til MiniRico studien foretas det ingen kartlegging av PEM og OI, og det tas ikke hensyn til disse tilstandene i den mentale behandlingsmetoden. Tvert imot blir pasientene fortalt at det ikke feiler dem noe, og de oppfordres til å overse tegn på sykdomsforverring.

I forskningsprotokollen fremgår det at det er iverksatt tiltak for rapportering av uønsket effekt av intervensjonen. At deltagerne har mulighet til å rapportere skaden etter at den har skjedd, er imidlertid ikke godt nok. Det er uetisk og uansvarlig å utsette denne pasientgruppen for en behandling der de oppfordres til å overse symptomer. Det kan medføre en betydelig risiko for sykdomsforverring hos pasientene, en risiko som hverken er omtalt eller vurdert i studieprotokollen.

Verdens helseorganisasjons røde flagg for sikker rehabilitering av Long Covid-pasienter:

[WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1-eng \(2\).pdf](#) :

Strong recommendation for

In adults with post COVID-19 condition exertional desaturation and cardiac impairment following COVID-19 should be ruled out and managed before consideration of physical exercise training. While orthostatic intolerance and post-exertional symptom exacerbation (PESE) are amenable to rehabilitation, their presence will require interventions to be modified in view of these diagnoses for rehabilitation to be safe.

Brudd på bestemmelsene om forsvarlig organisering av forskningen

Medisinsk og helsefaglig forskning skal ifølge helseforskningslovens §5 organiseres og utøves forsvarlig. I denne studien har utprøvingen av **Nikotinamid Ribosid** en vesentlig feilkilde. Det foretas ingen registrering av inntak av pillene. Et hoved-symptom knyttet til Long Covid er kognitive problemer med hjernetåke og hukommelsesproblemer, og dermed er det en stor risiko for at pillene tas uregelmessig eller blir glemt. Den eneste kontrollen som gjennomføres er en opptelling av pillene på slutten av studien og måling av NAD+ i blodet ved T1 og T2, men det sier ingenting om når de er blitt tatt. Dette er ikke i henhold til god standard for utprøving av medikamenter.

Brudd på bestemmelsene om informert samtykke

Metoden er ikke beskrevet i informasjonsskrivet til deltagerne, og dermed har deltagerne ikke hatt mulighet for å gi samtykke basert på spesifikk informasjon om metoden.

I studien har det ikke blitt gitt tilstrekkelig informasjon om metoden til at pasientene har hatt mulighet for å gi et informert samtykke. I forespørselen til pasientene om deltagelse og samtykke beskrives metoden som «Et mentalt treningsprogram med mål om å redusere stress og bekymringstendens, og økt opplevelse av mestring. Ingen steder i skrevet fremgår det at metoden bygger på Wyllers teori om at senvirkninger etter en virusinfeksjon ikke skyldes sykdom/skader i kroppen, men er en stressrespons utløst av ubevisste tankemønstre. De informeres heller ikke om at en del av treningen består av å si til seg selv at man ikke er syk. I §13 i helseforskningsloven står det at samtykke skal bygge på spesifikk informasjon om et konkret

forskningsprosjekt. I samtykkeerklæringen eller informasjon om prosjektet på A-hus hjemmeside, fremgår det ikke klart hva den kognitive metoden innebærer, og at metoden innebærer risiko for sykdomsforverring. Deltagerne har derfor ikke hatt mulighet for å gi et informert samtykke, og hensynet til deres integritet og velferd er ikke ivaretatt.

Andre feil og mangler i prosjektprotokollen

I tillegg til det alvorlige forholdet knyttet til manglende beskrivelse av den kognitive metoden, inneholder studieprotokollen også andre betydelige feil og mangler, og søknaden til REK er ikke oppdatert med ny evidensbaserte kunnskap. Dermed er det stor risiko for at godkjenningen er gitt på feil grunnlag, og at hensynet til forsvarlighet og til deltagerne ve og vel ikke er tilstrekkelig ivaretatt.

Det hevdes at forskningen på underliggende sykdomsmekanismer (patofysiologi) knyttet til Long Covid er mangelfull, og at psykososiale faktorer synes å være en bedre årsaksforklaring. Dette er en feilaktig påstand som ikke hensyntar ny biomedisinsk forskning.

Metastudien [Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations | Nature Reviews Microbiology](#) oppsummerer 210 studier som viser at symptomene kan knyttes til skader og biomedisinske dysfunksjoner i kroppen. Det ligger en god oppsummering av denne på <https://forskning.no/covid19-me/dette-skjer-i-kroppen-ved-long-covid-ifolge-ny-oppsummering-av-forskning/2142005>. Det dreier seg om skader og dysfunksjoner i hjernen og nervesystemet, hjerte og blodomløp, mage og tarm, immunsystemet, energiomsetningen i kroppen (mitokondriene), lunger, bukspyttkjertel og nyrer. Noen av disse skadene har manifestert seg i allerede kjente syndromer som Ortostatisk Intoleranse/POTS og PEM (Post exertional malaise). Forskningen forteller også noe om hvordan viruset skader kroppen, og det er funnet over 200 biomedisinske endringer i kroppen til Long Covid-syke. De sykdomsmekanismene som forskningen har kommet lengst i å dokumentere er: forstyrrelser i [immunsystemet](#), [dvelende» virus i kroppen](#); [nevrokjemiske endringer i hjernen](#); [reakivering av EBV-virus](#) og [Mikrokoagler \(microclots\) i blodet](#).

Også kunnskapsoppdateringen [Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation: Trends in Endocrinology & Metabolism \(cell.com\)](#) gjennomgår patofysiologien i Long Covid, risikofaktorer og behov for differensiert behandling basert på ulike subtyper av senvirkningene.

I motsetning til ny biomedisinske forskningen, som bygger på objektive biologiske funn, bygger Wyllers påstand om psykososiale forhold på forskning som har vært kritisert for mange metodiske feilkilder, subjektive utfallsmål og subjektiv tolkning av forskningsresultat. De fleste studiene som Wyllers viser til, er gamle studier fra før pandemien og er studier på CFS/ME, ikke på Long Covid. Han viser også til IoTECA studien, men denne studien gir ikke grunnlag for å hevde at Long Covid psykososiale forhold. Hovedforfatter Joel Selvakumar har selv gått ut offentlig på Twitter og skrevet at det er en misvisende oppfatning at studien dokumenterer at «Long Covid er «psykososial». Det studien sier noe om, er WHO's kriterienes validitet i den spesifikke aldersgruppen som studeres (ungdom). Wyllers påstander knyttet til psykososiale forhold som årsaksforklaring for Long Covid er derfor svakt fundert og må i det vesentlige være basert på personlige oppfatninger heller enn fakta.

Det påstås også at Long Covid kun kan diagnostiseres basert på pasientenes subjektive opplevelse av symptomer. Dette medfører ikke riktighet. De to tilstandene som WHO holder opp som røde flagg, PEM (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37054777/>) og Ortostatisk intoleranse (<https://www.nature.com/articles/s41569-023-00842-w>) kan begge diagnostiseres med objektive metoder.

PEM kan diagnostiseres med en to dagers iCPET test: ([https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(23\)00502-0/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(23)00502-0/fulltext)) Denne metoden er omfattende og passer ikke så godt for store grupper, men kan erstattes av intervju/spørreskjema eller enklere fysiske tester.

Ortostatisk Intoleranse kan enkelt måles med en 10 minutters test av puls/blodtrykk i liggende og stående: ([Simple Way to Assess Orthostatic Intolerance - Bateman Horne Center](#))

I MiniRico studien skal det ikke gjennomføres noen objektive målinger av PEM, og når det gjelder OI skal det kun gjennomføres en EKG for kontroll av autonom kardiovaskulær funksjon. Denne testen forteller lite om autonome dysfunksjoner og avdekker IKKE Ortostatisk Intoleranse.

I protokollen påstås det videre at det ikke finnes medisinsk behandling for symptomene ved Long Covid. Det stemmer for en del av symptomene, men ikke for alle. Når det gjelder Ortostatisk Intoleranse, som har rammet en stor del av Long Covid pasientene, finnes det flere medisiner som kan bedre tilstanden. Florinef brukes i utstrakt grad mot ortostatisk hypotensjon ([Orthostatic Intolerance Treatment & Management: Medical Care, Diet, Activity \(medscape.com\)](#)), og ulike former for hjertemedisin, bla. Ivabradine, brukes mot Pots ([Medications for POTS | Standing Up To POTS](#)) .I tillegg finnes det tilpasset trening, konkrete kostholdsråd og praktiske hjelpemidler som kan avhjelpe symptomene.

En stor svakhet ved denne og lignende studier i Norge, er at den ikke hensyntar at Long Covid er en heterogen sykdom. Det er stor spredning både i symptomer og alvorlighetsgrad, og forskningen peker på at flere ulike patofysiologiske mekanismer kan være involvert. I studien brukes den vide definisjon på Long Covid, den samme definisjonen som LoTECA studien kritiserer, og det fremgår ikke at deltagerne med PEM eller OI vil bli ekskludert. Det betyr at pasienter som har PEM eller alvorlig dysautonomi, settes i samme bås og gis samme behandling som pasienter med for eks. nedsatt lukt og smakssans. Det er lite hensiktsmessig, det medfører unødig risiko for pasientene, og resultatene vil ha liten nytteverdi for utvikling av fremtidig behandling.

Oppsummering

Forskningsprotokollen inneholder betydelige feilkilder og brudd på god forskningsetikk, men det mest alvorlige ved denne studien er risikoen knyttet til intervensjonen pasientene utsettes for. Metoden er ikke beskrevet i den godkjente studiesøknaden eller i informasjonen som er gitt deltagerne. Å innbille syke pasienter at det ikke feiler dem noe for å bevise en teori om at sykdommen er psykosomatisk, er sikkert interessant for noen forskere, men det er ikke etisk eller faglig forsvarlig. Et så klart brudd på helseforskningsloven bør det reageres på. Studien, slik den gjennomføres, samsvarer ikke med beskrivelsen i studieprotokollen, og den bryter med flere av bestemmelsene i helseforskningsloven.

Jeg håper at Helsetilsynet vil ta dette varselet på alvor og gå studien nærmere etter i sømmene. Dersom det ikke kan gjøres endringer i studien som gjør at den blir forsvarlig og sikker for alle deltagerne, bør studien stanses.

Med vennlig hilsen

Marit Stafseth
Økonom, pedagog og Long Covid-syk
Kopi: REK sør-øst