

## Kronikk

# Forskning på barn – har vi krysset en grense eller to?

Ved forskning på barn stilles det spesielt strenge krav til informert samtykke og minimal risiko. Likevel er det eksempler på at prosjekter gjennomføres i strid med disse prinsippene. Samtidig har vi en utvikling der barn nå er den pasientgruppen som på grunn av manglende forskning har det svakest vitenskapelige grunnlaget for den behandlingen som gis. I kronikken diskuteres hvordan foreldrenes krav til informasjon og reservasjonsrett kan ivaretas uten at prosjekter forhindres. Det foreslås at vurderingen av forskningsprosjekter med barn samles i én komite, for å sikre enhetlig behandling og kvalitet.

*Oppgitte interessekonflikter:* Ingen

### Dag Bratlid

dag.bratlid@medisin.ntnu.no  
 Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer  
 Det medisinske fakultet  
 Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og  
 Avdeling for barn og ungdom  
 St. Olavs Hospital  
 7006 Trondheim.

Helsinkideklarasjonen (1) stiller som absolutt krav at medisinsk forskning som involverer mennesker forutsetter informert samtykke fra den som skal inngå i et forskningsprosjekt. For mange pasientgrupper kan dette være et problem (alder, kronisk sykdom, bevisstløshet), og for slike grupper har det vært åpnet opp for at samtykket kan ivaretas av andre. Det er dessuten også skis-

sert ordninger med presumptivt samtykke og hypotetisk samtykke. Det er også publisert retningslinjer for når kravet til samtykke kan fravikes ved terapeutisk akuttmedisinsk forskning (2, 3). De formelle kravene til informert samtykke (skriftlig, muntlig osv.) er vesentlig skjerpet ved ikke-terapeutisk forskning sammenliknet med terapeutisk forskning.

Forskning på barn reiser spesielle og viktige problemstillinger. Spesielt små barn kan ikke selv gi informert samtykke og dette må derfor gis av foreldrene (informert samtykke ved stedfortreder). For større barn er det naturlig at også barnet selv deltar i prosessen. Barn over 12 år har krav på bli hørt, og barn over 16 år bestemmer selv over forhold som vedrører helsetilstanden.

Det var i 2003 20 år siden Norges allmennvitenskapelige forskningsråd utarbeidet etiske retningslinjer for forskning som involverer barn (4). Disse retningslinjene ble i 1993 kommentert av Søvik (5) på bakgrunn av at British Pediatric Association hadde revidert sine retningslinjer (6), og må fortsatt anses som retningsgivende for slik forskning her i landet (7, 8).

Det som i tillegg skiller forskning på barn fra forskning på voksne er risikobetraktningene (4, 5). Det fastslås som uetisk å utsette barn for mer enn minimal risiko hvis de involverte prosedyrer ikke er av potensiell verdi for den som deltar, dvs. ikke-terapeutisk forskning. Eksempler på prosedyrer som innebærer minimal risiko er observasjon og presentasjon av spørsmål, måling, samling av urin, og blodprøver som tas i forbindelse med annen prøvetaking.

Ved terapeutisk forskning aksepteres høyere grad av risiko, også når det gjelder forskning som involverer barn (alvorlig sykdom i nyfødtp perioden, alvorlig kreftsykdom). Imidlertid, siden det informerte samtykket gis av foreldrene og ikke av barnet selv, vil kravet til så lav risiko som mulig være sentralt i all vurdering.

To forskningsprosjekter med barn som er blitt gjennomført her i landet i løpet av de siste årene, kan tyde på at man er i ferd med å bevege seg bort fra kravene om henholdsvis informert samtykke og minimal risiko i forbindelse med forskning med barn (4, 5).

### To illustrerende forskningsprosjekter Terapeutisk forskning uten informert samtykke

Prosjektet Resair 2 (9) ble utført ved 11 fødeavdelinger, hovedsakelig i utviklingsland (India, Egypt og Filippinene), men også tre avdelinger i henholdsvis Spania, Estland og Norge. Av de 609 barna som inngikk i studien kom 33 fra Europa. Prosjektet skulle undersøke om romluft ved gjenoppliving av asfyktiske nyfødte med fødselsvekt > 999 g var like bra som gjenoppliving med 100 % surstoff, vurdert ut fra overlevelse gjennom første leveuke og nevrologisk status ved fire ukers alder.

På grunn av den korte tiden fra barnet var født til gjenoppliving skulle iverksettes, valgte man med støtte i de nevnte amerikanske retningslinjer å gjennomføre prosjektet uten innhenting av informert samtykke. Foreldrene ble informert i ettertid om at barnet var blitt inkludert i prosjektet, samtidig som man bad om samtykke til å inkludere barnet i oppfølgingen. Henholdsvis 6,6 % (romluft) og 5,7 % (surstoff) av foreldrene nektet å gi slikt samtykke. Av de 609 barna som var inkludert i prosjektet, døde 101, men det var ingen forskjell mellom studiegruppene.

### Ikke-terapeutisk forskning med større enn minimal risiko

Hormonelle reaksjoner på induert hypoglykemi ble undersøkt hos 16 diabetikere i alderen 12–16 år (10). For å sammenlikne tilsvarende respons hos friske individer ble også en kontrollgruppe av 15 friske barn (skolekamerater og venner av pasientene) undersøkt. Det var innhentet informert samtykke fra pasienter og friske barn samt deres foreldre. Hypoglykemi ble induert ved samtidig intravenøs infusjon av insulin og glukose i 200 minutter med kontroll av blodsukker verdiene hvert 5. minutt. Det ble dessuten tatt blodprøver av barna hvert 10. minutt til bestemmelse av metabolitter og hormoner. Barna fikk innlagt to venøse kanyler for henholdsvis prøvetaking og infusjon.

Alle barna fikk klinisk hypoglykemi under forsøket. Fem av de 15 friske barna fikk så kraftige symptomer på hypoglykemi at forsøket måtte avbrytes tidligere enn planlagt.

## Diskusjon

De nevnte to forskningsprosjektene synes å bryte med gjeldende norske retningslinjer for forskning med barn (5–8).

### *Informert samtykke ved forskning på akutt syke nyfødte*

I prosjektet vedrørende gjenoppliving av nyfødte (9) ble det med henvisning til amerikanske retningslinjer (3) ikke ansett som nødvendig å innhente informert samtykke fra foreldrene før barnet ble inkludert i studien og randomisert til behandling. Disse retningslinjene er imidlertid ikke spesielt utformet for forskning med barn. Det forutsettes dessuten en rekke vilkår som må foreligge for at slik forskning skal kunne gjennomføres:

- Sykdomstilfellet oppstår plutselig og uventet
- Pasienten kan ikke gi samtykke som følge av sykdommen
- Verge er heller ikke tilgjengelig for samtykke
- Pasienten må inkluderes i prosjektet før informert samtykke fra verge kan innhentes
- Forskningen kunne ikke praktisk blitt gjennomført med informert samtykke
- Kunnskapsnivået om problemstillingen har nådd et punkt der de nødvendige svar best kan oppnås gjennom humane studier

I tillegg forutsettes det at intervensjonen utgjør en ikke mer enn akseptabel (appropriate) økt risiko og at forskningshypotesen er basert på valide vitenskapelige studier som støtter at det foreligger en realistisk mulighet for en gevinst i forhold til standard behandling. Akutt sykdom hos nyfødte skiller seg på vesentlige områder fra akutt sykdom hos voksne (akutt hjertestans eller hjerneblødning utenfor sykehus). Et nyfødt barn vil som regel ha minst én av foreldrene som kan gi informert samtykke hos seg. Dessuten er mor og far som regel i kontakt med det medisinske personalet (lenge) før det blir klart at barnet vil kunne være/er sykt og være kandidat til å inkluderes i et pågående forskningsprosjekt.

I den forbindelse er det relevant å vise til en nylig gjennomført europeisk studie (Euricon) vedrørende informert samtykke i forbindelse med forskning på alvorlig syke nyfødte (11). Studien viste at en overveiende del av foreldrene mente at informert samtykke var et absolutt krav for å kunne inkludere barnet i slik forskning. Dette var vel så mye basert på ønsket om å være orientert om hva som skjedde med barnet, som behovet for å kontrollere at barnet ikke ble utsatt for risiko.

Samtidig viste undersøkelsen at legene hadde et annet syn på dette problemet. Nesten 30 % av legene mente at det var tilstrekkelig å de selv vurderte om et nyfødt



*Selv om forskning på akutt syke barn vil være vanskelig å gjennomføre med krav om et fullverdig informert samtykke, må i hvert fall kravene til informasjonsrett og reservasjonsrett ivaretas, skriver forfatteren. Illustrasjonsfoto*

barn skulle inkluderes i et forskningsprosjekt. Det var tilstrekkelig å informere foreldrene i ettertid. Nesten like mange mente at kravet om informert samtykke faktisk kunne være et hinder for å få gjennomført viktig forskning. Det er helt nylig referert et tilfelle fra Norge der denne situasjonen var aktuell i forbindelse med forskning på voksne pasienter med akutt hjerne-slag (12). Man ønsket også å inkludere pasienter som ikke var samtykkekompetente fordi det ville lette rekrutteringen til prosjektet, siden slike pasienter kunne utgjøre en stor del av målgruppen. Datatilsynet kom imidlertid til en annen konklusjon og innskjerpet kravet om informert samtykke, bl.a. ut fra helseregisterloven og personopplysningsloven.

Det er også aktuelt å se på de to sekundære kravene i de amerikanske retningslinjene til terapeutisk forskning uten samtykke (2, 3), og da særlig kravet om at risikoen for pasienten ikke skal være større enn en «akseptabelt økt risiko». Dessverre er det også når det gjelder terapeutisk forskning med nyfødte flere eksempler på at alvorlige og uforutsette komplikasjoner oppstod ved behandling som var vurdert som lovende (13). Nylig måtte en studie som skulle omfattet 1 200 nyfødte avbrytes etter at det var inkludert 220 barn (14), fordi en stor del av pasientene fikk tamperforasjon, en tilstand med betydelig sykkelighet og dødelighet. På en slik bakgrunn vil det være uheldig å godta forskning med nyfødte uten å ha innhentet informert samtykke fra foreldrene (15).

Antakelig er det svært sjelden at vi med sikkerhet kan si at den terapeutiske forskningen innebærer bare en minimalt økt risiko. Begrepet terapeutisk forskning kan derfor være villedende, fordi «terapeutisk» kan

forlede både pasienten, forskerne og de etiske komiteene til å tro at det primært dreier seg om behandling og ikke om forskning.

### *Muligheten til å kunne si nei*

Begrepet informert samtykke innebærer en aktiv handling og positiv vurdering fra den personen som inkluderes i forskningsprosjektet. Euricon-prosjektet (11) viste imidlertid at for foreldrene er informert samtykke både et krav om å være informert om det som skal skje med barnet og det å ha mulighet til å kunne si nei. Selv om forskning på akutt syke barn vil være vanskelig (kanskje umulig) å gjennomføre med krav om et fullverdig informert samtykke, må i hvert fall kravene til informasjonsrett og reservasjonsrett ivaretas (15).

Det er derfor et spørsmål om foreldre på forhånd kunne informeres om de prosjektene som barnet kan tenkes å bli inkludert i. Selv om mange foreldre vil kunne føle det belastende å måtte ta stilling til hva som eventuelt skal skje med barnet dersom det skulle være sykt (f.eks. ved fødselen), vil det antakelig være en større belastning å få informasjon i ettertid om hva som er blitt gjort med barnet uten at de visste det. Slike hendelser vil også kunne bidra til en generelt negativ og skeptisk holdning til forskning i samfunnet.

Selv om en slik ordning («assent») vil føre til at det kan ta lengre tid å gjennomføre et forskningsprosjekt, fordi ikke alle aktuelle barn (de som ikke tilhører risikogrupper) vil kunne inkluderes, kan dette delvis kompenseres ved at forskerne bruker mer tid og gir bedre informasjon for å få inkludert flere av de barn (og foreldre) som tilhører risikogruppene. Dette vil kunne bidra til å sikre at tillitsforholdet mellom forskere, foreldre og deres barn blir opprettholdt, til beste for den

medisinske profesjon, senere syke nyfødte og deres foreldre. Disse problemstillingene er nylig belyst av Kodish (16), bl.a. ut fra betraktninger om at prosessen med informert samtykke ved stedfortreder heller ikke innebærer noe fullverdig informert samtykke.

#### *Kravet til minimal risiko ved ikke-terapeutisk forskning*

Prosjektet vedrørende hormonelle effekter av hypoglykemi hos barn illustrerer forholdet til kravet om minimal risiko ved ikke-terapeutisk forskning. For gruppen av friske barn som ble utsatt for tett blodprøvetaking gjennom flere timer og i tillegg ble påført en eksperimentell symptomatisk hypoglykemi, som hos fem av barna var så alvorlig at forsøket måtte avbrytes, representerer dette en risiko langt ut over det som kan anses som minimal. Koren og medarbeidere (17) har nylig diskutert dette når det gjelder bruken av frivillige barn som normalpersoner ved farmakokinetiske studier av medikamenter til barn, på mange måter en analog situasjon til det ovenfor beskrevne prosjekt.

#### *Nødvendigheten av å inkludere barn i klinisk forskning*

Det er etter hvert blitt klart at barn i større grad enn noen annen pasientgruppe utsettes for behandling og medikamenter som ikke er blitt utprøvd på dem (18). For sterke restriksjoner på forskning med barn vil derfor på sikt ikke være til beste for barna som gruppe. Dersom det i vurderingen av prosjektene legges altfor stor vekt på usikkerheten om behandlingseffekten og bivirkninger som muligens kan oppstå, kan foreldrene bli negative til å la sine barn delta i kliniske forskningsprosjekter (19).

På den bakgrunn vedtok National Institutes of Health (NIH) i USA i 1998 at all forskning som skulle støttes av dem også måtte inkludere barn, såfremt det ikke var vitenskapelige og etiske grunner til ikke å gjøre det (8). Når det gjelder terapeutisk forskning, er det derfor sannsynlig at man må kunne godta en risiko som overstiger det som hittil omfattes av begrepet minimal (4–8). Det vil imidlertid være betydelig mer risikabelt og urovekkende å fravike kravet om informert samtykke. Det bør i det minste kreves at man har prosedyrer som sikrer at foreldrene er informert om hva som eventuelt kan skje med barnet, slik at de har mulighet til å si nei og i stedet be om standard behandling.

#### *Egen forskningsetisk komité for forskning med barn?*

I en fersk oversiktsartikkel diskuterer Burns (20) forskjellige aspekter ved forskning med barn, bl.a. erkjennelsen av at slik forskning må stimuleres. Antakelig er det årlige tallet på forskningsprosjekter med barn her i landet lite (8). Det kan være vanskelig for komiteene med skiftende

medlemmer å få nok erfaring til å vurdere de ulike sidene ved slik forskning. Dette taler for at slike prosjekter bør samles hos én enkelt komité, gjerne etter en forhåndsvurdering av den regionale komiteen. Et forslag kan være at dette blir lagt til én av de regionale komiteene, eventuelt den sentrale nasjonale forskningsetiske komiteen. Det er dessuten et spørsmål om man ikke nå bør foreta en gjennomgang av de gjeldende retningslinjene for forskning med barn, med henblikk på en oppdatering og klargjøring – ikke minst ut fra den nylig vedtatte helseregisterloven og personopplysningsloven.

#### Litteratur

1. Verdens legeforening (World Medical Association). Helsinkideklarasjonen. Etiske prinsipper for medisinsk forskning som omfatter mennesker. Oslo: Den nasjonale forskningsetiske komité, 2001.
2. Biros MH, Lewis RJ, Olson CM, Runge JW, Cummins RO, Frost N. Informed consent in emergency research. *JAMA* 1995; 273: 1283–7.
3. U.S. Food and Drug Administration. Protection of human subjects: informed consent. *Fed Regist* 1995; 60: 49086–103.
4. Pædiatrisk forskningsetikk. Etiske retningslinjer ved biomedisinsk forskning på barn. Oslo: Rådet for medisinsk forskning, Norges allmennvitenskapelige forskningsråd, 1983.
5. Sjøvik O. Etiske retningslinjer for medisinsk forskning som omfatter barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113: 2726–7.
6. British Paediatric Association. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. *Bull Med Ethics* 1992; 80: 13–20.
7. Sjøvik O. De regionale forskningsetiske komiteer i Norge. Erfaringer og merkesaker gjennom mer enn ti år. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 3109–12.
8. Ryuter W, Nyquist I. Medisinsk forskning med barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 2833–7.
9. Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. *Pediatrics* 1998; 102 e1–16.
10. Bjørngaas M, Vik T, Sand T, Birkeland T, Sager G, Veia H et al. Counterregulatory hormone and symptom responses to hypoglycemia in diabetic children. *Diabet Med* 1997; 14: 433–41.
11. Mason SA, Allmark PJ and the Euricon Study Group. Obtaining informed consent to neonatal randomised controlled trials: interviews with parents and clinicians in the Euricon study. *Lancet* 2000; 356: 2045–51.
12. Vollebæk L-E. Etisk uenighet om samtykke. *Dagens Medisin* 8.5.2003: 8.
13. Jain L, Vidyasagar D. Iatrogenic disorders in modern neonatology. *Clin Perinatol* 1989; 16: 255–73.
14. Stark A, Carlo W, Bauer C, Donovan E, Oh W, Papile L-A et al. Serious complications in a randomized trial of early stress dose dexamethasone (DEX) in extremely low birth weight (ELBW) infants. *Pediatr Res* 2000; 47: 434A.
15. Bratlid D. Doing without informed consent for some neonatal studies? I: Mason SA, Megone C, red. *European Neonatal Research. Consent, ethics committees and law*. Aldershot: Ashgate Publishing, 2001: 249–56.
16. Kodish E. Informed consent for pediatric research: is it really possible? *J Pediatr* 2003; 142: 89–90.
17. Koren G, Kearns GL, Reed M, Pons G. Use of healthy children as volunteers in drug studies: the ethical debate. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 147–52.
18. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A et al. Survey of unlicensed and off label drug use in pediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79–82.
19. Pierro A, Spitz L. Informed consent in clinical research: the crisis in paediatrics. *Lancet* 1997; 349: 1703.
20. Burns JP. Research in children. *Crit Care Med* 2003; 31 (suppl 3): S131–6.