

Oksygen til for tidlig fødte – en ny skandale?

Er en ny skandale oppdaget i forbindelse med oksygenbehandling av for tidlig fødte barn? I hvert fall mente The New York Times det da de slo saken stort opp i april 2013. Vi vet fortsatt ikke hva som er optimal oksygenbehandling av de minste for tidlig fødte barna, men debatten som fulgte oppslaget reiser viktige spørsmål om hvordan forskning på denne pasientgruppen bør gjennomføres.

Ola Didrik Saugstad
odsaugstad@rr-research.no

Bruken av oksygen til nyfødte, og da spesielt for tidlig fødte, har vært omdiskutert i mange år (1). For å prøve å definere nærmere hvilke oksygenmetninger man bør tilstrebe for ekstremt for tidlig fødte, ble den store multisenterstudien SUPPORT (Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial) startet i 2005. Resultatene ble publisert i *New England Journal of Medicine* i 2010 (2).

I studien ble 1 300 barn med svangerskapsalder < 28 uker fra 22 nyfødtafdelinger i USA inkludert. Før barna var to timer gamle ble de randomisert til å bli behandlet slik at den arterielle oksygenmetningen målt med pulsoksymeter enten skulle ligge lavt (85–89 %) eller høyt (91–95 %). På den tiden var de gjeldende retningslinjene i USA at oksygenmetningen burde ligge mellom 85 % og 95 %.

Hovedfunnet fra studien var at barna i lavoksygengruppen hadde ca. 3 % absolutt høyere dødelighet enn barna i høyoksygengruppen, relativ risiko for død før utskrivning fra avdelingen var 1,27 (95 % KI 1,01–1,60). Samtidig var det hos barna i lavoksygengruppen 50 % reduksjon i alvorlig øyeskade (prematuritetsretinopati), med relativ risiko på 0,52 (95 % KI 0,37–0,73). For hvert dødsfall man kunne forhindre ved å holde barna innenfor en metning på 91–95 % fikk man omtrent to barn med alvorlig øyeskade. Denne studien førte til at grensen for oksygenmetning for umodne barn svært mange steder ble endret til 90–95 %.

7.3. 2013 sendte Office for Human Research Protections (OHRP) et brev til University of Alabama (UAB), som hadde ledet SUPPORT-studien (3). De mente at man i studien hadde brutt med reglene for og kravene til informert samtykke fordi man i informasjonen ikke hadde beskrevet forutsigbare risikoer for blindhet, neurologisk skade og død.

«In the oxygen saturation part of this study, infants were randomized to the lower

or higher ranges of oxygen levels to test the effects on infants' survival, neurological development, and likelihood of developing retinopathy of prematurity (ROP), a serious – often blinding – visual disorder. Based on the consent form template and UAB consent forms, we determine that the conduct of this study was in violation of the regulatory requirements for informed consent, stemming from the failure to describe the reasonably foreseeable risks of blindness, neurological damage and death» (3).

I brevet ble det også kritisert at informasjonen som ble gitt før samtykke, ikke inneholdt opplysninger om tidligere forskning som hadde vist sammenheng mellom oksygen og prematuritetsretinopati eller oksygen og død og andre skader.

11.4. 2013 skrev The New York Times om saken under overskriften *Study of babies did not disclose risks* (4). «A federal agency has found that a number of prestigious universities failed to tell more than a thousand families in a government-financed study of oxygen levels for extremely premature babies that the risks could include increased chances of blindness or death.» Saken ble fulgt opp 15.4. under overskriften *Crucial studies, fragile subjects* (5). I denne artikkelen ble det hevdet at SUPPORT-forskerne gjorde mye skade før de forsto hva som skjedde. Avisen mente at studien hadde «kastet en lang skygge» over fremtidige forsøk på å finne nye medisinske behandlingsformer for nyfødte. «Hvordan skal forskere klare å balansere det å beskytte disse mest sårbare pasientene fra risikoene ved å gjennomføre medisinske studier mot å utføre studier som kan føre til potensielle fremskritt?» spurte de. I tillegg hadde avisen en lederartikkel med sviende kritikk av forskerne og de etiske komiteene som hadde godkjent studien (6).

Undertegnede ble også intervjuet av avisen, og jeg ga uttrykk for den usikkerheten nyfødtleger over hele verden føler når det gjelder oksygenbehandling av de minste premature. Jeg refererte også til de europeiske retningslinjene på feltet, der det i 2007 ble anbefalt at man skulle holde den arterielle oksygenmetningen under 95 %.

I 2010 ble dette endret til 85–95 % og i 2013 til 90–95 % (7).

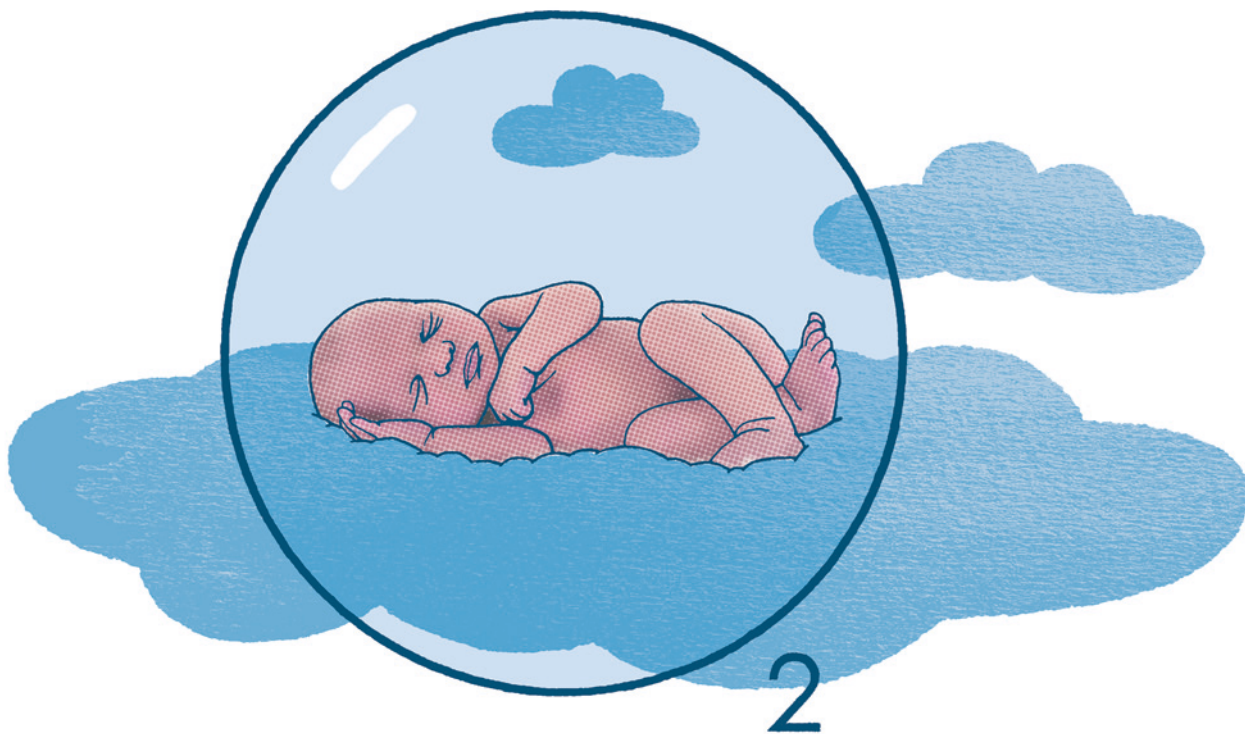
Presseoppslagene var uten tvil en betydelig belastning for forskerne som deltok i SUPPORT-studien.

Motreaksjoner

Ganske snart kom motreaksjonene. I et innlegg i *New England Journal of Medicine* 18.4. 2013 ble det understreket at man for SUPPORT-studien ikke visste hva som var den gunstigste oksygenmetningen for de svært premature (8). Forfatterne avviste at SUPPORT-forskerne kunne utformet foreldreinformasjonen på noen annen måte. Det var ingen kjent økt risiko ved å bli innrullert i studien. Foreldrene fikk faktisk den informasjonen de trengte for å kunne gi informert samtykke, ja de fikk mer informasjon enn det foreldre vanligvis mottar vedrørende behandling av deres syke nyfødte. I ettertid er det kommet flere innlegg som støtter forfatterne av SUPPORT-studien. Saken er omtalt i en rekke vitenskapelige tidsskrifter, som *Nature* og *Science*, og selvfølgelig i pediatriske tidsskrifter (9–12).

Et poeng er at Office for Human Research Protections baserte sin argumentasjon på resultatene fra oksygenstudier fra 1960-årene, studier som dreide seg om mye større og mer modne barn enn de som ble innrullert i SUPPORT-studien. I virkeligheten forelå det, slik jeg ser det, ingen adekvate studier som SUPPORT-forskerne kunne støtte seg på. Et annet argument er at selv om man fant høyere dødelighet i lavoksygenarmen enn i høyoksygenarmen, var dødeligheten i lavoksygenarmen likevel lavere enn den man generelt fant hos så umodne barn som ikke deltok i studien (13).

Men det er også kommet støtte til Office for Human Research Protections. I et brev til *New England Journal of Medicine* skriver 45 leger, bioetikere og universitetslærere: «We are a group of physicians, bioethicists, and scholars in allied fields who agree with the Office for Human Research Protections (OHRP) that the informed-consent documents that were used in the Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial (SUPPORT) were seriously inadequate.» Ifølge denne gruppen



Illustrasjon © Superpop

sviktet foreldreinformasjonen til SUPPORT-studien på alle vesentlige punkter (14).

4.6. 2013 sendte OHRP-kontoret et nytt brev og gjentok at foreldreinformasjonen og samtykkeinformasjonen ikke på tilfredsstillende måte forklarte risikoene ved å bli innrullert i studien, men samtidig stoppet de alle aksjoner mot SUPPORT-forskerne. De planlegger heller ikke flere tiltak (15). Dette er gode nyheter for forskerne, som har hatt trusselen om rettsak og bortfall av føderale forskningsmidler hengende over hodet.

28.8. 2013 holdt Department of Health and Human Services i USA et åpent møte – Matters Related to Protection of Human Subjects and Research Considering Standard of Care Interventions – som dreide seg om informert samtykke innen forskning, hovedsakelig for å diskutere spørsmålene rundt SUPPORT-studien. Jeg var ikke til stede, men referatet (16) tyder på betydelige uenighet i synet på hva som skal kalles «standardbehandling», hvorvidt det var riktig å la SUPPORT-studien være blindet, og om man i det hele tatt kan randomisere barn i en slik situasjon til vitenskapelige studier. Det ble også trukket frem at samtykkeinformasjonen var vanskelig skrevet og at det i denne ikke ble nevnt at død var et primært utfall (16).

Viktige spørsmål

Debatten jeg har beskrevet her, reiser flere viktige spørsmål. For det første: Kunne

man med rimelighet forvente at SUPPORT-forskerne skulle ha forutsett muligheten av høyere dødelighet i den ene armen? Det fantes, etter min kjennskap, ingen studier fra de siste tiårene som indikerte dette. Samtidig forelå det, allerede da SUPPORT-studien ble utført, data som antydte at man kunne få mer øyeskade hvis barna lå med den høyeste metningen (17). Burde man opplyst om dette i foreldreinformasjonen, selv om studien randomiserte barn til oksygennivåer innenfor de daværende retningslinjene? Skal man informere om potensielle komplikasjoner når en randomisering skjer innenfor det som defineres som standardbehandling, slik tilfellet var i SUPPORT-studien? Var det riktig å blinde studien? Og er det i det hele tatt riktig og mulig å be om informert samtykke av foreldre som er i en sårbar situasjon etter nettopp å ha fått et svært for tidlig født barn?

Mange frykter at ORHP-aksjonen har gjort det vanskeligere å drive forskning på premature. Kanskje denne hendelsen også vil skremme foreldre fra å innrullere sine barn i nye studier? Uansett er det liten tvil om at saken har ført til skjerpede krav til utformingen av informasjon som gis i forkant av informert samtykke.

Også for norske forskningsprosjekter bør denne debatten få konsekvenser. Hva som menes med informert samtykke i slike studier må kanskje diskuteres på nytt, og informasjonen må utformes enda mer detaljert

enn tidligere. Slik informasjon bør inneholde:

- Opplysning om at det dreier seg om forskning
- Beskrivelse av formålet
- Beskrivelse av eksperimentelle prosedyrer som blir benyttet
- Beskrivelse av alle mulige risikoer eller ubehag for forsøkspersonen
- En oversikt over eventuelle alternative prosedyrer som kan være gunstig for forsøkspersonen (14)

SUPPORT-studien føyer seg inn i historien om oksygenets skadevirkninger på nyfødte. For å gjøre det enda vanskeligere – i den nylig publiserte COT-studien (Canadian Oxygen Trial), der man fulgte samme protokoll som SUPPORT-studien, fant man ingen signifikant økt dødelighet eller redusert forekomst av prematuritetsretinopati i lavoksygengruppen sammenliknet med høyoksygengruppen (18).

Til tross for SUPPORT-studien og andre vel utførte randomiserte undersøkelser med nær 5 000 innrullerte pasienter vet vi fortsatt ikke hva som er optimal oksygenbehandling for de minste og mest sårbare for tidlig fødte barna.

>>>

Ola Didrik Saugstad (f. 1947)

er professor I i pediatri ved Universitetet i Oslo, avdelingsleder ved Avdeling for kvinne- og barnehelse og for Pediatrisk forskningsinstitutt, overlege i nyfødtdiagnostikk Kvinne-barn klinikken, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har samarbeidet med Neil Finer, en av hoveddeltakerne i SUPPORT-studien.

Litteratur

1. Saugstad OD. Oksygen til nyfødte? Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 2488–90.
2. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Engl J Med 2010; 362: 1959–69.
3. Department of Health and Human Services, Office for Human Research Protections. Letter to the University of Alabama at Birmingham, March 7, 2013. www.hhs.gov/ohrp/detrm_letters/YR13/mar13a.pdf (17.9.2013).
4. Tavernise S. Study of babies did not disclose risks, U.S. finds. New York Times 11.4.2013.
5. Tavernise S. Crucial studies, fragile subjects. New York Times 15.4.2013.
6. An ethical breakdown. New York Times 15.4.2013.
7. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. Neonatology 2013; 103: 353–68.
8. Magnus D, Caplan AL. Risk, consent, and SUPPORT. N Engl J Med 2013; 368: 1864–5.
9. Drazen JM, Solomon CG, Greene MF. Informed consent and SUPPORT. N Engl J Med 2013; 368: 1929–31.
10. Hudson KL, Guttmacher AE, Collins FS. In support of SUPPORT—a view from the NIH. N Engl J Med 2013; 368: 2349–51.
11. Wilfond BS, Magnus D, Antommaria AH et al. The OHRP and SUPPORT. N Engl J Med 2013; 368: e36.
12. Wright CJ, Saugstad OD. OHRP and SUPPORT: lessons in balancing safety and improving the way we care for patients. J Pediatr 2013. E-publisert 17.9.
13. Rich W, Finer NN, Gantz MG et al. Enrollment of extremely low birth weight infants in a clinical research study may not be representative. Pediatrics 2012; 129: 480–4.
14. Macklin R, Shepherd L, Dreger A et al. The OHRP and SUPPORT—another view. N Engl J Med 2013; 369: e3.
15. Department of Health and Human Services, Office for Human Research Protections. Letter to the University of Alabama at Birmingham, June 4, 2013. http://www.hhs.gov/ohrp/detrm_letters/YR13/jun13a.pdf (17.9.2013).
16. Health and Human Services. OHRP public meeting August 28, 2013. www.youtube.com/playlist?list=PLrL7E8KABz1Gc_ndt9grGg80_jE5G1RNC (17.9.2013).
17. Tin W, Milligan DW, Pennfather P et al. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84: F106–10.
18. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV et al. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. JAMA 2013; 309: 2111–20.

Mottatt 26.8. 2013, første revisjon innsendt 8.9 2013, godkjent 12.9. 2013. Redaktør Hanne Støre Valeur.