

Mätfel i randomiserade kontrollerade studier i neonatalperioden Kvaliteten brister rörande det informerade samtycket

Evidensbaserad medicin

Orvar Finnström
docent, överläkare, barn- och
ungdomsmedicinska kliniken,
Universitetssjukhuset, Linköping
(orvar.finnstrom@lio.se)

■ Två nyligen publicerade arbeten som gäller kontrollerade studier i neonatalperioden är av stort intresse för neonatologer men även för andra kliniska forskare. Det första arbetet handlar om kvaliteten i randomiserade, kontrollerade studier, särskilt resultatmått, och det andra arbetet tar upp det informerade samtycket, hur detta ges och tas emot, och om det representerar ett medvetet medgivande.

Mäter vi rätt slutresultat?

I ett arbete av Zhang och Schmidt [1] gjordes en systematisk genomgång av primära resultat(outcome)-mått i randomiserade kliniska studier i nyföddhetsperioden. Författarna påpekar att randomiserade studier är nödvändiga för att man skall kunna göra förutsättningslösa bedömningar av behandlingsresultat. De randomiserade studiernas lov har för övrigt nyligen sjungits i flera artiklar i Läkartidningen. Men är kvaliteten i dessa studier alltid tillräckligt hög så att frågeställningarna (om de finns) kan besvaras?

Enbart randomisering är inte nog

Zang och Schmidt har försökt belysa denna fråga, och menar att det naturligtvis inte är tillräckligt med bara randomiseringen. Andra betydelsefulla metodologiska spörsmål fordrar också eftertanke, och valet av primärt resultatmått är ett av dessa. Det primära resultatmättet skall vara biologiskt troligt, ha klinisk betydelse och vara potentiellt påverkligt av den intervention som studeras. Vidare har diskreta mått (binära mått, t ex död-levande, synskada-icke synskada) större värde än kontinuerliga mått (t ex mått på ventilation eller syrsättning, Hb, antal blodtransfusioner). Slutligen har tidpunkten, när resultatvariabeln skall mätas, särskilt stor betydelse i neonatala studier.

Vad som kan förefalla vara till nytta tidigt kan visa sig vara katastrofalt senare. Ett bra sådant exempel är det frikostiga bruket av syrgas i neonatalperioden

under 1950-talet som ledde till färre apnéer och ökad överlevnad, men också till en formig epidemi av det tillstånd som nu kallas för ROP (retinopathy of prematurity) [2].

Författarna har granskat 119 artiklar (av 320 funna), som uppfyllde kriterierna för randomiserade studier, från fem synnerligen välrenommerade tidskrifter (British Medical Journal, Journal of Pediatrics, Lancet, New England Journal of Medicine, Pediatrics). En randomiserad kontrollerad studie definierades som en studie där de nyfödda slumpmässigt valdes ut till en eller flera interventioner. Av dessa 119 arbeten hade endast 91 ett i förväg preciserat primärt resultatmått. Detta var kontinuerligt i 46 fall och diskret i 45 fall. I bara 69 procent av arbetena hade man i förväg definierat minsta möjliga behandlingsskillnad. I den mån man hade preciserat en sådan »minimum detectable treatment difference« så var den orealistiskt stor, i regel 50 procent.

Knappast bättre behandling efter studie

Kan tillämpningen av resultaten från dessa randomiserade studier förbättra behandlingsresultatet för de nyfödda? Författarna ställer sig tveksamma till detta på grund av brister i val av primära resultatmått (man har i stället analyserat en svärm av resultatmått), och på grund av att man ofta använt kontinuerliga i stället för diskreta resultatmått, att studierna med lång uppföljningstid var mycket få och att man haft orealistiska krav på påvisbar behandlingsskillnad. Det sistnämnda innebär att måttliga behandlingseffekter avseende död eller sen morbiditet kan ha missats i många av dessa studier!

Analys av informerat samtycke

Utifrån kunskapen om brister i kvaliteten i randomiserade kontrollerade studier publicerade i mycket välkända tidskrifter är det extra intressant att ta del av erfarenheterna kring det informerade föräldrasamtycket då detta angetts kunna vara ett skydd mot dålig forskning.

Bakgrund. Det är praxis att föräldrar tillfrågas om vetenskapliga studier på sina barn. För att samtycket skall fungera måste föräldrarna vara mentalt kapabla, ha fått adekvat information och ge sitt tillstånd frivilligt. En del tidigare studier antyder att samtycket inte alltid är välgrundat, och det har till och med skildrats som en ritual utan praktisk betydelse.

Ändå krävs detta samtycke i de flesta europeiska länder. Den nu aktuella undersökningen har velat analysera hur processen kring det informerade samtycket fungerar i ett antal europeiska länder, både från föräldrarnas och informatorernas sida.

Metoder. I en välgenomförd multinationell undersökning intervjuades föräldrar till 200 neonatalt sjuka barn angående informerat samtycke. Dessa föräldrar hade tidigare tillfrågats om deras nyfödda barn kunde få delta i en kontrollerad vetenskaplig studie (90 procent av de ursprungligen tillfrågade hade tackat ja).

Efter det att den neonatala studien genomförts intervjuades föräldrarna om hur de upplevt processen kring samtycket. Man använde sig av så kallade semistrukturerade intervjuer, vilket innebär att föräldrar intervjuats utifrån en i förväg bestämd mall, i regel utan fasta svarsalternativ.

Föräldrantvjuerna gjordes antingen på sjukhus, hemma eller ibland per telefon, alltid dock av en person som inte kände föräldrarna. De 107 neonatologer, som gjort de ursprungliga förfrågningarna om samtycket, intervjuades också. Undersökningen genomfördes i nio länder (Danmark, Finland, Frankrike, Grekland, Italien, Spanien, Storbritannien, Sverige och Tyskland), varför många bakgrundsfaktorer var olika, men författargruppen ansåg sig ändå kunna dra viktiga slutsatser. Sverige har således varit engagerat i denna studie med 20 föräldrapar och 16 neonatologer. För den svenska delen svarade Nina Nelson och Lena Hellström-Westas.

Analyserna av intervjuerna inriktades på följande kriterier: föräldrakompetens, begripligheten i den information som getts, om föräldrarna förstått frågorna och om de uppfattat deltagande i studien som frivilligt. Flertalet föräldrar hade fått både skriftlig och muntlig information inför samtycket. Både föräldrar som samtyckt till att låta barnet delta i en studie och sådana som avböjt intervjuades.

Varje intervju analyserades av två oberoende forskare med hjälp av ett strukturerat analysinstrument och ibland av en tredje oberoende person om tolkningsskillnader förelåg.

Resultat. Sjuutio procent av föräldrarna bedömdes ha haft ett eller flera problem enligt något av de fyra analyskriterier

som nämnts ovan. Nästan inga av neonatologerna hade uppfattat samtycket som problemfritt och tveksamheten gällde oftast om föräldrarna förstått informationen.

Fyrtio av de 200 föräldrarna ansågs inte ha varit beslutskompetenta, huvudsakligen beroende på att den känslomässigt svåra situationen med ett sjukt barn, gjort det svårt att fatta beslut. Lika många hade haft svårt att förstå informationen. Huvuddelen av föräldrarna själva tyckte dock att informationen hade varit adekvat. Hälften av dem förlitade sig huvudsakligen på den muntliga informationen, ett fåtal enbart på den skriftliga. Tjugo procent av föräldrarna hade inte varit medvetna om möjligheten att dra sig ur forskningen.

Mycket få föräldrar kände till förekomsten av forskningsetiska kommittéer och deras roll, men en del menade att deras beslutsvända skulle varit mindre om de känt till att det planerade projektet hade granskats av etisk kommitté. Flertalet föräldrar ansåg sig ha tagit beslut om deltagande i studien utan påtryckning, medan över hälften av doktorerna kände tveksamhet på den punkten.

Föräldrar som tillfrågats om medverkan i en akut situation hade naturligt nog mer bekymmer med samtycket än de som tillfrågats i ett lugnare skede.

Föräldrarna uppskattade att forskningen skett efter informerat samtycke, trots att de ibland haft svårt att fatta beslut. De flesta doktorer var också för ett informerat samtycke, men en minoritet ansåg inte att det behövdes och de tillfrågade heller inte föräldrarna.

När det gällde föräldrars skäl att acceptera deltagande i en vetenskaplig studie, så angav de flesta att detta skulle vara av värde för deras barn. Många angav också att det kunde vara av värde för andra barn.

Nästan inga doktorer hade tränats i att informera inför samtycke.

Författarna slutsatser är att det brister en hel del i kvaliteten rörande det informerade samtycket. På åtminstone tre punkter kan en förbättring behövas.

- Läkare behöver tränas i hur man ger information och hur man samtalar angående barnens deltagande i randomiserade kontrollerade studier.
- Forskare som informerar skall inte enbart förlita sig på skriftlig information.
- Föräldrar behöver informeras om de forskningsetiska kommittéernas roll.

Man påpekar att det informerade samtycket är ett viktigt försvar mot deltagande i dålig och samvetslös forskning. Men eftersom det informerade samtycket inte

fungerat så bra måste ansvaret för den här skyddsfunktionen ligga på såväl etiska kommittéer som forskarna själva, anslagsbeviljare och yrkesgrupperna.

De svenska resultaten särredovisas inte, förhoppningsvis sker detta senare.

Kommentar

Även randomiserade kontrollerade neonatala studier, publicerade i tidskrifter med hög status lider således ofta av allvarliga metodologiska brister. Det innebär att viktiga slutsatser av betydelse för barnen ibland inte kan dras, och att potentiellt viktiga fynd döljs vilket naturligtvis inte varit avsikten. Frågan är om dessa brister gäller specifikt för neonatala studier, vilket verkar föga troligt.

Även när det gäller det informerade samtycket så finns det brister. Ett förvånande resultat i Euriconrapporten var att en femtedel av föräldrarna inte uppfattat att man kunde dra sig ur en pågående studie. Anmärkningsvärt var också att mer än hälften av de informerade läkarna kände sig tveksamma till om föräldrarna frivilligt beslutat om deltagande, fastän dessa i regel uppfattat sig ha gjort så. Föräldrar är naturligtvis i en beroendeställning till den behandlande läkaren, vilken sannolikt oftast var den som stod för informationen kring deltagande. Det kan diskuteras om annan än behandlande läkare skall stå för denna information.

I Euriconrapporten [3] lyfter man fram de forskningsetiska kommittéernas roll, och menar att dessa har betydelse för att undvika dålig och för den delen också samvetslös forskning. Zhang och Schmidt [1] visar dock att de forskningsetiska kommittéerna knappast varit särskilt lyckosamma i att förhindra dålig forskning där man använt sig av randomiserade kontrollerade studier.

Frågan är om situationen är annorlunda i Sverige? Jag tror inte heller generellt att de forskningsetiska kommittéerna i vårt land granskar ansökningar tillräckligt noga ur kvalitativ synpunkt, t ex i frågor om primära slutmått och poweranalys, även om en ruta om det senare finns i ansökningsformulären.

En fråga som ställs i rapporten är om det finns situationer där föräldrar inte bör tillfrågas om samtycke. Ett av argumenten har varit att processen kring det informerade samtycket är grymt och svårhanterligt. Resultaten av föräldraintervjerna i Euriconrapporten talar emot ett sådant synsätt. Även om ställningstagandet för dem kan vara svårt, så vill de ändå vara delaktiga. Det andra argumentet har varit att forskningen skulle försvåras eller förhindras. Inte heller för denna ståndpunkt finns det stöd i Euriconrapporten, eller andra arbeten som citeras.

Finns det tillfällen då beslutsprocessen helt skulle kunna läggas, inte på forskarna själva, men på etiska kommittéer, dvs utan att tillfråga föräldrar/anhöriga? Detta diskuteras inte specifikt i Euriconrapporten. Jag är mycket tveksam. Öppenheten och delaktigheten i beslutsförfarandet är oerhört viktigt för ett gott förtroende mellan patient/anhöriga och behandlande läkare.

Referenser

1. Zhang B, Schmidt B. Do we measure the right end points? A systematic review of primary outcomes in recent neonatal randomized clinical trials. *J Pediatr* 2001; 138:76-80.
2. Silverman WA. Retrolental fibroplasia: a modern parable. New York: Grune & Stratton, 1980.
3. Mason SA, Allmark PJ for the Euricon Study Group. Obtaining informed consent to neonatal randomized controlled trials: interviews with parents and clinicians in the Euricon study. *Lancet* 2000; 356: 2045-51.
Kommentar i: *Lancet* 2000; 356: 2026-7.