



Notat

Emne: Forskning på inhabile forsøgspersoner

Til: Sundhedsmisniteriets udvalg vedr. revision af videnskabsetisk komitéssystem

Fra: Lægeforeningens udvalg vedr. forskning på inhabile forsøgspersoner

Inddragelse af inhabile personer i biomedicinsk forskning

Redegørelse vedrørende de mangler, der er i den nuværende Lov om videnskabsetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter (herefter kaldt Komitéloven) i Danmark, i forhold til at kunne gennemføre forskning, hvor det ikke er muligt at indhente informeret samtykke fra forsøgspersonen selv. Redegørelsen indeholder også et forslag til etablering af specifikke faglige instanser, som kunne varetage godkendelse og kontrol under de skærpede omstændigheder, der er forbundet med forskningsprojekter involverende inhabile forsøgspersoner

Afgrænsning af området

Det drejer sig om vanligt myndige personer, som qua deres sygdom, tilstand eller behandling heraf, ikke er i stand til at afgive informeret samtykke. Forskningen skal være rettet mod den sygdom eller tilstand, som har forårsaget, at forsøgspersonen er indisponibel i forhold til at kunne afgive samtykke. Der er altså ikke tale om, at inhabile forsøgspersoner kan anvendes til anden forskning, hvorved man omgår det informerede samtykke.

Redegørelsen omfatter ikke mindreårige eller andre umyndige personer, der af anden årsag ikke kan afgive informeret samtykke.

Begrænsninger under den nuværende lovgivning

For at muliggøre forskning involverende patienter med akut sygdom blev der i 2003 (lov nr. 402 af 28. maj 2003) og igen i 2006 (lov nr. 272 af 1. april 2006) vedtaget en ny akut lovgivning, hvor netop dette aspekt var i fokus. Denne del af lovgivningen beskæftiger sig med de tilfælde, hvor forsøgspersonen på grund af sin akutte sygdom eller tilstand ikke er i stand til at afgive informeret samtykke. Lovgivningen har været et klart fremskridt i forhold til at kunne gennemføre kliniske undersøgelser og opnå viden om akutte sygdomme og deres behandling, men der er forsat en lang række begrænsninger, som bør udbedres (se nedenfor).

Derudover er der en særlig problemstilling, der knytter sig til forskning på involverende patienter, som holdes sederet igennem længere tid (ved hjælp af smertestillende og/eller sovemedicin), hvilket er tilfældet for f.eks. patienter, der er indlagt på en intensiv afdeling. Dette er kritisk syge patienter, som det under den nuværende lovgivning ikke er muligt at inddrage i forskningsprojekter ved hjælp af stedfortrædende samtykke. Man kan ved længerevarende kritisk sygdom (dage)



ikke behandle forholdet efter Komitélovens § 20, idet denne bestemmelse netop henviser til, at det skal være et karakteristikum ved forskningsprojektet, at det omhandler en akut tilstand. Forskning involverende denne patientkategori er derfor ofte baseret på indhentning af informeret samtykke fra patienter forud for f.eks. operative indgreb, som vides eventuelt at kunne medføre et længerevarende intensivforløb efter operationen. Men det er i sagens natur ikke hensigtsmæssigt, at forskningen kun omfatter en selektiv gruppe og ikke afspejler de problemstillinger, der kan være i efterforløbet til akut sygdom, som f.eks. det er tilfældet hos traumepatienter, patienter med blodprop i hjerne eller hjerte, etc.

Nuværende lovgivning

I Komitélovens § 20 skelnes der mellem ikke-lægemiddel og lægemiddelforsøg. Komitéloven blev ændret i forhold til sidstnævnte kategori i 2006, da der fra EMEA kom et krav om afgivelse af informeret samtykke forud for iværksættelse af forsøg involverende lægemidler. I det følgende vil lægemiddel og ikke-lægemiddel forsøg blive gennemgået separat med redegørelse for de nuværende muligheder og begrænsninger.

Ikke-lægemiddel forsøg

Lov om et videnskabsetisk komitésystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter (Komitéloven)

§ 20. *Hvis karakteren af projektet betyder, at det kun kan gennemføres i akutte situationer, hvor forsøgspersonen ikke er i stand til at afgive et informeret samtykke og det ikke er muligt at indhente stedfortrædende samtykke, kan projektet gennemføres hvis det på længere sigt kan forbedre personens helbred.*

Stk. 2. Den forsøgsansvarlige skal snarest muligt efterfølgende søge indhentet informeret samtykke eller stedfortrædende samtykke.

Stk. 3. Stk. 1 og 2 gælder dog ikke ved kliniske forsøg med lægemidler.

Det var og er en forudsætning, at projektet ikke med tilsvarende nytte kan gennemføres med inddragelse af myndige og habile forsøgspersoner, hvis frivillighed ikke kan drages i tvivl. Fordelen for forsøgspersonen skal veje tungere end en eventuel risiko set i relation til den vanlige forsøgssituation, hvor forsøgspersonen netop frivilligt kan vælge at deltage i projektet. Derfor også formuleringen, "at forsøget skal have udsigt til at kunne gavne den enkelte forsøgsperson". Dette er i sig selv et paradoks, idet gennemførelse af et forskningsprojekt, hvor interventionen på forhånd vides at bedre forsøgspersonens helbred, vil være uetisk i forhold til ikke at give denne intervention til alle patienter. Vejledningen til denne paragraf er siden ændret. I vejledningen udlægges fortolkningen nu således:

"Forskning på denne gruppe må kun foretages, hvis den fysiske/mentale tilstand, som gør det umuligt at opnå informeret samtykke eller stedfortrædende samtykke er en nødvendig karakteristik ved forskningsprojektet. Der er typisk tale om forsøg på midlertidigt inhabile, som eksempelvis omfatter bevidstløse. Der stilles som krav at forsøgspersonens helbred på længere sigt formodes (forfatterens understregning) at kunne forbedres."

Sådanne forsøg kan ikke gennemføres med lægemidler men kan gennemføres i andre forsøg, herunder forsøg med medicinsk udstyr.

Det er et klart fremskridt med den nye fortolkning, men der er forsat en lang række områder, som vanskelig- eller umuliggøres under den nuværende lovgivning. Et af problemerne er vægtningen af, at forsøget skal have udsigt til at



kunne gavne den enkelte forsøgsperson. I den tillægsprotokol som Europarådet fremsatte i 2005¹ foreslås i et af underpunkterne følgende:

- ii. *Where the research has not the potential to produce results of direct benefit to the health of the person concerned, it has the aim of contributing, through significant improvement in the scientific understanding in the individual's condition, disease or disorder, to the ultimate attainment of results capable of conferring benefit to the person concerned or to other persons in the same category or afflicted with the same disease or disorder or having the same condition, and entails only minimal risk or burden.*

Denne tillægsprotokol er underskrevet men endnu ikke ratificeret af Danmark, og dette forhold gør, at der på nuværende tidspunkt f.eks. ikke kan indsamles projektmateriale fra akut syge patienter, hvor der grundet den kliniske tilstand ikke kan indhentes informeret samtykke, hvis projektet ikke umiddelbart formodes at gavne deltageren selv.

Eksempel: I et forskningsprojekt involverende patienter med udposning på legemspulsåren vil man i en blodprøve måle koncentrationen af en markør fra bindevæv, som formodes at korrelere til sværhedsgraden af udposningen. Mange personer lever med en udposning på legemspulsåren i mange år uden at dette giver anledning til symptomer eller sygdom. Progression af sygdommen er uforudsigelig og det er vanskeligt at sige hvornår en evt. operation med fjernelse af udposningen bør ske. Risikoen ved sygdommen er at udposningen pludselig brister, og patienten bliver akut dårlig, og tilstanden er selvsagt forbundet med høj dødelighed. I forskningsprojektet ønsker man at måle den nye markør hos patienter med forskellig sværhedsgrad af denne udposning. I den forbindelse ønsker man også at måle markøren hos patienter hvor udposningen er bristet, for at vurdere hvilket koncentration markøren har hos disse patienter. Tilstanden er ofte karakteriseret ved at patienten mister bevidstheden når udposningen brister og man anmoder derfor i ansøgningen til videnskabsetisk komité om at man i forskningsprojektet må inkludere under akut-loven. Der er tale om et ikke-lægemiddel forsøg og der behøves derfor ikke at indhentes informeret samtykke. Men da forskningsprojektet ikke kommer den inhabile forsøgsperson til gavn (men derimod andre patienter med tilsvarende sygdom) kan der ikke gives tilladelse til at projektet gennemføres under akut loven § 20.

Lægemiddel forsøg

Lov om Videnskabsetisk Komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter (Komitéloven)

§ 20a: *Hvis et biomedicinsk forskningsprojekt indebærer kliniske forsøg med lægemidler, og hvis karakteren af forsøget betyder, at det kun kan gennemføres i akutte situationer, hvor forsøgspersonen ikke er i stand til at afgive et informeret samtykke, og det ikke er muligt at indhente et stedfortrædende samtykke fra værten, forældremyndighedens indehaver eller fra nærmeste pårørende **og** den praktiserende læge – alternativt embedslægen – kan projektet gennemføres, hvis der er indhentet stedfortrædende samtykke fra forsøgsværgeren².*

¹ Den fulde tillægsprotokol kan læses på www.conventions.coe.int/treaty/en/Treaties

² En forsøgsværger er en enhed bestående af to læger, som giver et stedfortrædende samtykke på den inhabile forsøgspersons vegne. Forsøgsværgeren skal varetage forsøgspersonens interesser og være uafhængig af den forsøgsansvarliges interesser i forskningsprojektet. De to læger skal være nogle for forskningsprojektet "udenforstående" læger, og man bør undgå at disse



Stk. 2. Den forsøgsansvarlige skal snarest muligt efterfølgende søge indhentet informeret samtykke eller stedfortrædende samtykke fra værgen, forældremyndighedens indehaver eller fra nærmeste pårørende og den praktiserende læge – alternativt embedslægen.»

Indhentning af stedfortrædende informeret samtykke er ved hyperakutte tilstande ikke praktisk muligt. Det vil være uetisk at udskyde behandling for at afvente, at der indhentes stedfortrædende samtykke for patienten.

Eksempel: I et forskningsprojekt ønsker man at vurdere effekt af ny medicin ved behandling af hjertestop i forhold til standardbehandling. Indhentning af stedfortrædende samtykke vil være uetisk i dette tilfælde. Overlevelse efter hjertestop er tæt knyttet til den tid der går inden behandlingen iværksættes. Patienten vil altså være dårligere stillet ved deltagelse i forskningsprojektet end hvis vedkommende modtager standardbehandling uafhængigt af om den nye medicin er bedre end standardbehandlingen.

I ovenstående tilfælde bør der som ved ikke-lægemiddel forsøg være mulighed for at kunne inddrage patienten uden stedfortrædende samtykke, da "den nye behandling formodes at kunne forbedre patientens tilstand". Der foreligger ingen evidens for behandlingen, førend den er undersøgt hos patienter, hvor indikationen foreligger. Uanset hvor stærke indicier der tyder på at den nye behandling er bedre end standardbehandlingen, så kan spørgsmålet om den bedste behandling ikke afklares førend afprøvningen har fundet sted i form af en klinisk undersøgelse hos den pågældende patientgruppe.

Det etiske skisma ligger i ønsket om hver gang at give patienten den bedst mulige behandling. Såfremt et nyt lægemiddel efter endt undersøgelse har vist bedre effekt end standardbehandlingen er der ingen etiske kvaler - ej heller ved inddragelse af inhabile. Hvis det derimod viser sig, at det nye lægemiddel forværrer prognosen, kan det hurtigt udlægges som et overgreb når inhabile inddrages i forskningsprojekter. Selv med de bedste forundersøgelser og oplæg til ny forbedret behandling vil der uvægerligt komme forskningsprojekter, hvor den nye behandling ikke viser den forventede gunstige effekt- eller måske er forbundet med uerkendte bivirkninger. Derfor er det væsentligt, at al ny medicin undersøges i den rette patientpopulation, inden det indføres i standardbehandlingen. Dette er hele baggrunden for den evidensbaserede behandling, som forskningen skaber fundamentet for.

Alternativet til ikke at gennemføre forskningsprojekter med inhabile vil være at denne kritisk syge patientgruppe ikke ville kunne inddrages og få gavn af nye lægemidler eller gruppen vil være henvist til at skulle behandles ud fra resultater opnået fra en anden patientpopulation, uden at man med sikkerhed vil kunne sige at behandlingseffekt, bivirkninger og sikkerhed vil være den samme hos denne patientgruppe.

Det er klart, at alle nye lægemidler i første omgang bør gennemføres med myndige og habile forsøgspersoner om muligt. Dette giver en indsigt i forventelige effekter og bivirkninger, inden behandlingen eventuelt indføres i behandlingen også til andre patientgrupper. Men derfra kan man ikke altid slutte, at den pågældende behandling også vil have den samme effekt og den samme forekomst af

befinder sig i et underordningsforhold til den forsøgsansvarlige. Mindst en af lægerne skal have faglig indsigt på området. Forsøgsværgen kan enten være en enhed af de samme to læger, der kontaktes for alle forsøgspersoner i et klinisk forsøg eller som udpeges ad hoc for de enkelte forsøgspersoners inddragelse.

Det skriftlige forsøgssamtykke behøver ikke at blive underskrevet, mens den sundhedsperson, som udfører forsøget er til stede. Samtykket kan bekræftes forud for iværksættelsen, fx telefonisk. Samtykket skal dog gives på baggrund af oplysninger om det konkrete forsøg og den pågældende forsøgspersons tilstand.



bivirkninger hos den bevidsthedssvækkede patient.

Et nyligt eksempel på dette kom med publikationen af et stort internationalt, multicenterstudie, hvor man vurderede effekt af blodpropsopløsende (trombolyse-) behandling hos patienter med hjertestop udenfor hospitalet. Rationalet bag dette studie var at cirka 70 % af alle patienter, som udvikler hjertestop, gør dette på baggrund af en blodprop i hjertet eller i lungerne. Trombolyse behandling af blodpropper i hjerte og lunger har vist sig effektiv i flere undersøgelser. Derudover forelå der en meta-analyse over flere små studier, hvor trombolyse blev givet i forbindelse med hjertestop, som viste en mulig gevinst på overlevelsen. Det syntes derfor hensigtsmæssigt at afprøve denne behandling i et tilstrækkeligt stort studie, hvor patienterne udover vanlig genoplivning blev randomiseret til +/- trombolyse. Studiet blev stoppet før tid, efter der var indrullet cirka 1000 patienter. Der var ingen forskel i overlevelsen mellem de to grupper - derimod var der en næsten 7 gange større forekomst af blødning i hjernen hos de patienter, der havde modtaget trombolyse (Böttiger et al, New England Journal of Medicine 2008; 359:2651). Studiet er et godt eksempel på, at selvom der er vist god effekt af en given behandling til en given sygdom - så er det ikke nødvendigvis en dokumentation for, at den samme behandling har den samme effekt hos en svært kritisk syg patient med den samme sygdom.

Studiet var som anført et multicenterstudie med deltagelse af mange europæiske centre (Sverige, Norge, Tyskland, Frankrig, England, Irland m.m.) Hvert center indhentede tilladelse fra deres regionale/ nationale Videnskabetiske Komité. Ville et dansk center have kunnet deltage? Formentlig ikke, da der er tale om afprøvning af en behandling, som er rettet mod blodprop i hjerte- og lunger og altså ikke mod tilstanden hjertestop som sådan. Der er altså ikke tale om, at sygdommen er karakteriseret ved, at den kun kan gennemføres i den akutte situation. Derudover vil vi med den nuværende lovgivning være henvist til, at indhentning af stedfortrædende samtykke i den akutte situation i bedste (læs hurtigste) fald vil kunne ske ved anvendelse af forsøgsværge. Da inklusion og behandling skete på ulykkesstedet altså inden patienten var overflyttet til hospitalet - ville det ikke være praktisk muligt at inkludere patienter herhjemme, da det vil kræve tilstedeværelse af to læger udover den behandlende ambulancelæge.

Resultaterne fra de kliniske forsøg kendes ikke på forhånd, som det fremgår af New England Journal-studiet, selvom det synes rationelt og logisk, det man vil afprøve. Men hvad der er mere skræmmende er, at vi nu som led i good clinical practice ofte er tvunget til at anvende den erfaring, som vi har fra mindre syge personer, også på de kritisk syge patienter. I modsætning til den systematiske dataopsamling, som kendetegner biomedicinske forskningsprojekter, vil der i den daglige behandling ikke være systematisk registrering af bivirkninger hos denne patientgruppe specifikt, således at der ikke entydigt opnås bivirkningsprofil hos de kritisk syge patienter. Da den enkelte læge kun ser relativt få patienter, og idet der for den enkelte patient kan være varierende faktorer, der kan sløre det samlede billede vil en sådan sammenhæng sandsynligvis ikke blive registreret.

Fremtidig organisation

Frivillighedsprincippet har altid og vil forsat altid være hjørnестenen i den biomedicinske forskning her i Danmark. Men det der er væsentligt at gøre klart, at en rigid fastholdelse af dette princip også er medvirkende til, at vi forholder kritisk syge patienter muligheden for at kunne behandles ud fra evidens baserede undersøgelser. Der er behov for, at Komitéloven revideres for at kunne imødegå nogle af de specifikke problemer, der er forbundet med gennemførelse af forskningsprojekter, hvor der indgår patienter, som qua deres sygdom, tilstand eller behandling heraf er midlertidigt inhabile.



Da forsøgspersonen ikke selv kan tage stilling til en eventuel deltagelse, og man derfor ikke kan opretholde frivillighedsprincippet, skal godkendelse såvel som gennemførelse af disse biomedicinske forskningsprojekter ske under skærpede omstændigheder.

Forskningsprojektet skal godkendes i en Videnskabsetisk Komité, men i modsætning til vanlige biomedicinske projekter med indhentning af informeret samtykke, skal de projekter hvor der indhentes stedfortrædende samtykke eller initieres projektrelateret aktivitet uden samtykke forelægges et ekspertudvalg for at øge patientsikkerheden under disse skærpede forhold.

Fageksperter – forslag til faglig vurdering af forsøg på inhabile

Udvalget foreslår, at Dansk Medicinsk Selskab i fremtiden udpeger fageksperter, som vil kunne anvendes til denne opgave. Repræsentationen af de enkelte videnskabelige selskaber i det nuværende system er yderst variabel. For at sikre den mest optimale faglige viden på området skal et forskningsprojekt, hvori der planlægges inklusion af inhabile patienter forelægges et ekspertudvalg på to personer. De pågældende personer må ikke være fra samme region som den regionale videnskabsetiske komité, og personerne må ikke være involveret eller være rådgivere for det pågældende projekt. De to personer har som opgave, at vurdere projektets lødighed og videnskabelige standard. Såfremt projektet vurderes som lødigt, og hvor de to eksperter eksplicit skønner, at det ikke vil være muligt at opnå den samme viden ved gennemførelse af projektet med habile forsøgspersoner, kan det efterfølgende undergå vanlig sagsbehandling i den regionale videnskabsetiske komité.

Denne organisation sikrer en mere ensartet national sagsbehandling, hvor den faglige vurdering ikke er afhængig af fagperson-sammensætningen i den enkelte komité. Derudover sikrer den eksterne vurdering at projektet forelægges uvildige eksperter, som fungerer som faglig garant for projektet.

Der bør indføres mulighed for at foretage akut-audits, dvs. uvarslede audits ved anvendelse af eksterne eksperter, herunder udenlandske eksperter, såfremt der er tvivl om forsøgets lødighed. Disse audits kan for eksempel iværksættes via den videnskabsetiske komite.

Inklusion af inhabile forsøgspersoner

Ved *ikke-lægemiddel forsøg* efter komitélovens § 20 skal der i lighed med nu forsat være mulighed for at inkludere uden indhentning af informeret eller stedfortrædende samtykke, såfremt interventionen formodes at kunne forbedre patientens prognose. Som foreslået i tillægsprotokollen fra Europarådet 2005³, skal denne mulighed også foreligge hvis interventionen formodes at forbedre prognosen for andre med samme sygdom, lidelse eller tilstand under forudsætning af at interventionen er forbundet med minimal risiko eller besvær. Eller sagt på en anden måde den underskrevne tillægsprotokol bør snarest muligt ratificeres i Danmark.

Ved *lægemiddel forsøg* efter Komitélovens § 20 bør der, i lighed med vores nabolande, åbnes op for muligheden for at kunne inkludere uden indhentning af stedfortrædende informeret samtykke. Såfremt interventionen har til udsigt at forbedre prognosen for forsøgsdeltageren, eller hvis interventionen formodes at forbedre prognosen for andre med samme sygdom, lidelse eller tilstand under

³ Den fulde tillægsprotokol kan læses på www.conventions.coe.int/treaty/en/Treaties



forudsætning af at interventionen er forbundet med minimal risiko eller besvær skal det være muligt at inkludere uden indhentning af informeret eller stedfortrædende informeret samtykke. Denne mulighed må udelukkende anvendes ved hyperakutte tilstande hvor en tidsmæssig forsinkelse af behandlingen i sig selv er forbundet med en forværring af prognosen for den pågældende sygdom, tilstand eller lidelse.

Hos patienter, der er inhabile som følge af akut sygdom eller som holdes sederede (sovende) som følge af deres sygdom, skal det være muligt at indhente stedfortrædende samtykke fra pårørende og egen læge/ embedslæge til inddragelse i biomedicinsk forskningsprojekt, såfremt undersøgelsen har til formål at opnå større viden om eller vurdere effekt af behandling rettet mod den tilstand, som har forårsaget at patienten er inhabil ved inklusionstidspunktet til forskningsprojektet.

Gennemførelse af projekter med inhabile

Ved inklusion af forsøgspersoner uden stedfortrædende samtykke- skal dette snarest muligt indhentes, og så snart tilstanden tillader det, skal der indhentes informeret samtykke fra forsøgspersonen selv.

Som en ekstra skærpet sikkerhed ved projekter med inhabile skal der til disse forskningsprojekter være tilknyttet en ekstern sikkerhedskomiteé, som ud fra forhåndsskitserede end-points vurderer sikkerheden i projektet på fastsatte tidspunkter (patientantal, datoer eller hvad der skønnes relevant i det enkelte projekt). Sikkerhedskomiteéen har kompetence til at standse patientinklusionen midlertidigt eller afbryde forsøget, såfremt der foreligger omstændigheder hvor patientsikkerheden ikke er acceptabel.