



Å FORSKE PÅ BARNES PREMISSE

Medisiner. Det er viktig at barn deltar i forskning så de får like sikker og utprøvd behandling som voksne.

FAGUTVIKLING:

Artikkelen bygger på
0 % praksis
100 % teori



DOI-NUMMER:

10.4220/sykepleiens.2014.0088



Hildur Kvinge Grindheim,
 Studiesykepleier ved Klinisk Forskningspost Barn, Haukeland universitetssykehus

Barn er en sårbar pasientgruppe og har tradisjonelt blitt beskyttet mot å delta i forskning.

Bakgrunnen for dette er at barn har begrenset valgfrihet og evne til å bedømme risikomomenter som deltakelse i forskning kan medføre. Barnets individuelle behov for beskyttelse har imidlertid resultert i at barn som gruppe ikke får like sikker og systematisk utprøvd behandling som voksne. Rundt halvparten av medikamentene som brukes til barn i Norge er uten myndighetsgodkjenning til den aktuelle pasientgruppen (1,2). I pediatrien fordeles medikamentbruken på færrest mulig preparater for å få nok erfaring til å utvikle gode retningslinjer (3).

BIVIRKNINGER. Det finnes en rekke eksempler på hva som kan skje når et nytt preparat tas i bruk uten tilstrekkelig testing. Thalidomid-tragedien i 1950- og 60-årene viste tydelig at et medikament som skulle gi effektiv og trygg lindring mot kvalme hos gravide, viste seg å gi alvorlige utilsiktede virkninger på barna de bar (4). På 50-tallet erfarte man også at antibiotikabehandling av nyfødte med henholdsvis sulfafurazole og kloramfenikol førte til alvorlig form for gulsott og «grey baby syndrom». Dette var betinget i metabolske faktorer spesifikke for nyfødte (5). Endring i administrering av et

medikament kan også by på utfordringer. I 1930-årene tok man i bruk Sulfanilamide-tabletter som ga effektiv behandling ved streptokokk-infeksjoner. Medisinen ble tilpasset barn ved å gi den i flytende form. Det viste seg at tilsetningsstoffet (dietylenglykol) i miksturen var toksisk, og i løpet av noen uker døde cirka 100 barn (6). En forutgående systematisk legemiddelutprøving i et mindre utvalg, ville trolig redusert skadeomfanget betraktelig.

REVISJON. Eksempelene viser at barn ikke er små voksne, men individer med ulik fysiologi i stadig vekst og utvikling (7). Medikamenter omsettes annerledes hos barn og kan ha andre virkninger og bivirkninger enn hos voksne. På grunn av aldersavhengige forskjeller bør medikamentene testes spesifikt på de ulike aldersgruppene. Barn kan også ram-

«Motsetter barnet seg deltakelse, skal dette tas hensyn til.»

mes av sykdommer som er uvanlig hos voksne. Behandling for slike tilstander kan derfor ikke testes på voksne, men kun på barn.

Mangelen på kunnskap ble etter hvert sett på som en trussel i medisinsk behandling av barn. Revisjonen av Helsinkideklarasjonen i år 2000 åpnet derfor opp for at barn kan delta i kliniske utprøvningsstudier (8,9). I 2007 kom et EU-direktiv som oppfordrer testing av alle nye legemidler som skal brukes til barn, på denne pasientgruppen (10). Dette har ført til betydelig økning av pедиатriske studier i Europa.

SAMTYKKE. For å ivareta barnet gjennom denne økte forskningsaktiviteten, har regelverk lagt spesifikke føringer for samtykkeprosessen og risiko-nytte-vurderingen ved pедиатriske studier.

Helsinkideklarasjonen (1964) etablerte prinsippet om frivillig samtykke til å delta i klinisk forskning (11). I samtykkeprosessen inngår samtykkekompetanse, informasjon og frivillighet. Disse faktorene varierer ut fra barnets alder og modenhetsnivå (12). Ettersom barnet mer eller mindre mangler samtykkekompetanse, må foresatte avgjøre om barnet skal delta eller ikke. Denne avgjørelsen kan være vanskelig å ta, avhengig av barnets diagnose og studiens kompleksitet. Hovedregelen er at begge foresatte skal gi skriftlig samtykke til at barnet deltar i forskning (13,14).

Lovverket sier at pasienten skal motta



Fakta ●●●

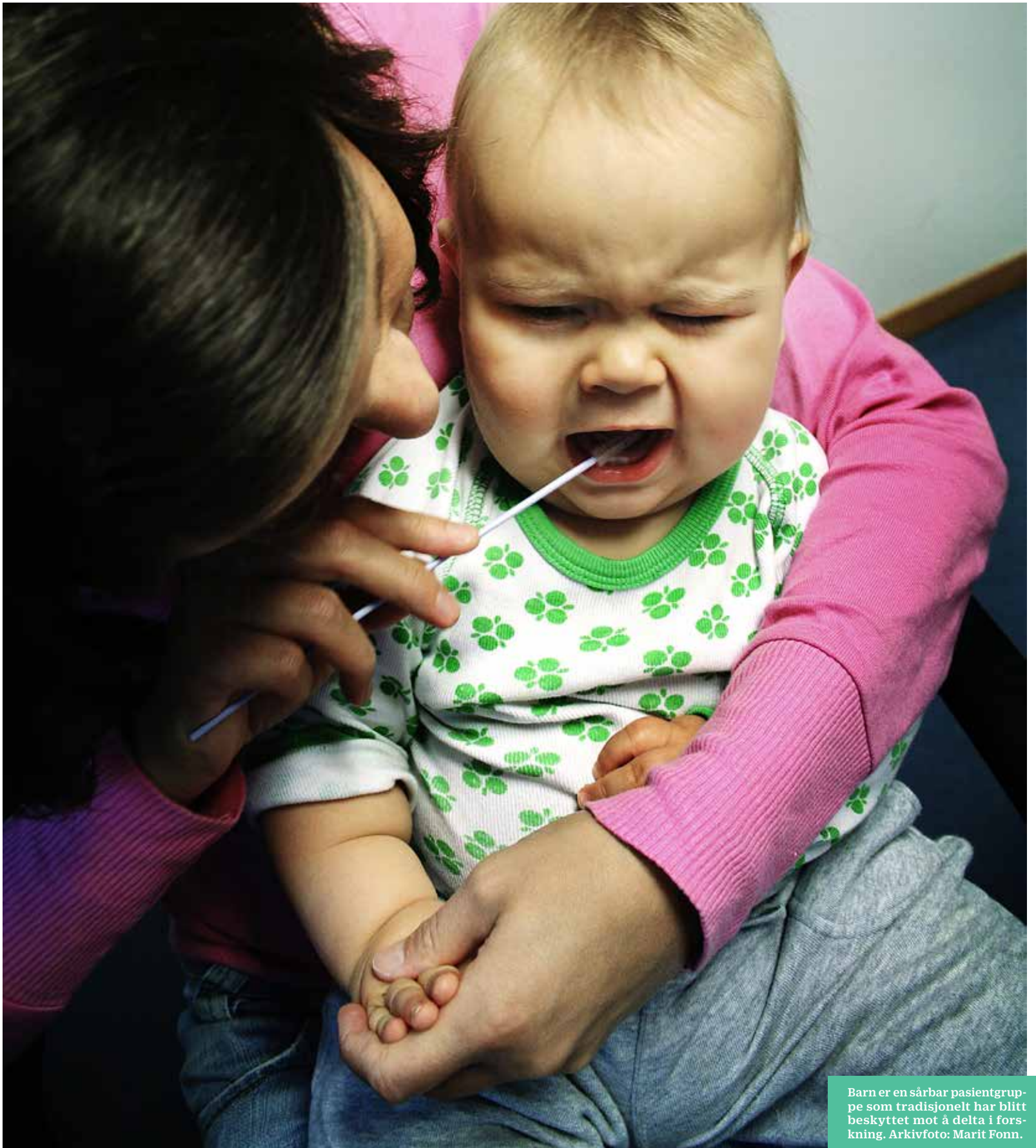
Hovedbudskap

Systematisk legemiddelutprøving er nødvendig for å gi tryggest mulig medisin. Inntil de senere år har dette vært forbeholdt voksne. Nye lovverk og retningslinjer bidrar til at barn også kan delta i forskning. Studieteamet har som målsetting å beskytte barnet gjennom hele forskningsprosessen, og her har studiesykepleieren en viktig rolle.

Nøkkelord

Les mer og finn litteraturhenvisninger på våre nettsider.

- Barn
- Forskning
- Lovverk
- EU



Barn er en sårbar pasientgruppe som tradisjonelt har blitt beskyttet mot å delta i forskning. Arkivfoto: Marit Fonn.



informasjon «avpasset i forhold til vedkommendes forståelsesevne» (15). Evnen til forståelse er individuell. Studier viser at alder, leseferdigheter og tidligere erfaringer med sykdom og sykehus spiller en rolle for å forstå hva forskning innebærer (16). Abstrakt informasjon som studiens hensikt, risiko, fordeler og rett til å trekke seg fra studien, blir forstått i henhold til alder. Informasjon om konkrete prosedyrer blir derimot forstått uavhengig av alder (17).

KAN NEKTE. Barn har ikke samme mulighet til frivillig samtykke som voksne. Et barn skal bli hørt, og foreldrene skal ta hensyn til barnets mening når de tar avgjørelsen. Selv om barnet er uten samtykkekompetanse, regnes det som kompetent til å nekte å delta (14). Motsetter barnet seg deltakelse, skal dette tas hensyn til, og deltakelse skal opphøre så sant det ikke har negativ betydning for barnets helse. Medisinsk sett er barnet myndig til å bestemme over egen kropp fra det er 16 år, men i legemiddelutprøving defineres barn som 0–18 år. Fyller deltakeren 18 år i løpet av studieperioden kreves det at vedkommende underskriver eget samtykkeskjema om å delta videre i studien.

Betaling til forskningspasienter kan påvirke frivilligheten i uheldig retning ved at man godtar høyere risiko enn man normalt ville ha gjort (18). Foresatte som samtykker på barnets vegne kan hypotetisk ledes til å godta betingelser utover barnets beste. Europeiske myndigheter har siden 2001 frarådet betaling som kan motivere til deltakelse i pediatrike studier (19). Det er derimot vanlig at man får dekket reiseutgifter, parkering og eventuelt kompensasjon for tapt arbeidstid.

Sammenliknet med forskning med voksne, kan samtykkeprosessen ta lengre tid, ettersom flere aktører er involverte. Noen ganger kan ikke begge foresatte møte opp samtidig for å samtykke. Det er uansett viktig å gi nødvendig betenkningstid og rom for spørsmål.

RISIKO OG UBEHAG. Ifølge Helseforskningsloven kan barn

inkluderes i forskning forutsatt at risiko og ulemper er ubetydelige, og at barnet ikke motsetter seg det. Det må være grunn til å tro at forskningsresultatene kan være til nytte for barnet eller andre i samme pasientgruppe. Akseptabel risiko er at barnet utsettes for minst mulig fysisk, sosialt og psykisk ubehag og at opplegget er mest mulig likt det barnet vil gjennomgå ved ordinær behandling (14). For å redusere risiko, inkluderes ikke barn i legemiddelstudier før det er gjort omfattende studier på voksne. Når barn inkluderes starter man med de eldste barna. Dataene blir analysert og vurdert, og deretter åpner man trinnvis opp for at yngre barn kan inkluderes. Først benyttes laveste dose for deretter å øke dosen.

I tidlig-fase-studier ønsker man å få kunnskap om medikamentets metabolisme i kroppen. Da er det vanlig med hyppige blodprøver til farmakokinetisk undersøkelse. Barn med mindre blodvolum kan påføres anemi ved mange blodprøver. Til forskningsprøver skal det ikke tas mer enn 1 prosent blodvolum per kilo, og i løpet av fire uker skal det begrenses til 3 prosent blodvolum per kilo (20). Dette innebærer streng prioritering av hvilke blodprøver som er viktige og en prøveglassstørrelse som er egnet. Man bør også vurdere om dataene kan innhentes på mer skånsomme måter som for eksempel spyttprøver eller ved å bruke spørreskjema.

Et viktig forskningsetisk prinsipp ved bruk av spørreskjema eller intervju, er å beskytte deltakerens privatliv og rett til konfidensialitet (11). Dette kan komme i konflikt med foresattes rett til opplysninger om sitt barn (21). Foresatte ønsker kanskje å vite hva barnet svarer, mens barnet ønsker det ikke. Det kan være bra å avtale på forhånd hva som kan formidles videre, og respektere barnets ønske (22). Dersom det oppstår en interessekonflikt under en studie, er det barnets ve og vel som er førsteprioritet. En generell regel er at hensynet til forskningsdeltakeren alltid går foran samfunnets og forskningens behov for datainnhenting. Dersom forholdet mellom risiko og

nytte endrer seg negativt underveis, bør man vurdere å avslutte studien (11).

FORDELER. Det er mulig at barnet opplever det som fordelaktig å delta i forskning. I en spørreundersøkelse har 97 prosent av barna i en legemiddelstudie svart at de var fornøyd med å delta, og nesten alle ville deltatt om igjen i forskning (23). En forskningsprotokoll kan kreve hyppige besøk. Dette kan oppfattes som negativt og tidkrevende, men det kan også resultere i at barn og foresatte føler seg godt ivaretatt. Noen barn føler at de bidrar med noe viktig for sin pasientgruppe. Ved genetisk syk-

dom gjør man også noe verdifullt for egen slekt og familie. Ved å delta i forskning får man gjerne mer innsikt i egen sykdom. Dette kan spesielt være viktig for ungdommer som etter hvert skal ta ansvar for egen

medisinering. Ikke minst gir forskning mulighet til å ta i bruk nyeste behandling som kanskje ikke er tilgjengelig på annen måte.

FORSKNINGSPOST FOR BARN.

For å kunne gjennomføre trygge legemiddelstudier på barns premisser, må man sette av ressurser i form av tid, personell og fasiliteter. Helse Bergen opprettet i 2007 en forskningspost for barn. Dette er den første i sitt slag i Norden. Den er spesialisert for å ta de hensyn pediatrike studier krever og har utprøving av legemidler og medisinsk utstyr som hovedansvarlig. Posten er praktisk og hensiktsmessig lokalisert på Barneklivnikken, Haukeland universitetssjukehus, og er dermed lett tilgjengelig både for pasientene og personalet som er aktuelle i en barnestudie. Lokaliseringen gir også mulighet for økonomisk sambruk av lokalt utstyr og medisinsk utstyr med de øvrige avdelingene.

De fleste barn er friske og de ulike pasientgruppene små. For å oppnå tilstrekkelige data i en studie er det viktig med både nasjonalt og internasjonalt samarbeid. De siste årene

«Når barn inkluderes, starter man med de eldste barna.»

FAGARTIKLER:

Fagartikler kan sendes til torhild.apall@sykepleien.no

er det arbeidet med oppbygning av infrastruktur og nettverk i Norge for å tilrettelegge for pediatriske studier. Klinisk Forskningspost Barn er et ledd i denne utviklingen sammen med blant annet Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn (<http://www.legemidlertilbarn.no>).

STUDIESYKEPLEIER. Det økende behovet for studiesykepleiere har ført til at man har fokusert mer på studiesykepleierens rolle i løpet av det siste tiåret (24). I legemiddelutprøving er det legen som har ansvaret for studien, men mange arbeidsoppgaver kan delegeres videre til studiesykepleier. Selv om sykepleieren utfører delegerede oppgaver har hun eller han selv «ansvar for at egen praksis er faglig, etisk og juridisk forsvarlig» (25). Studiesykepleieren har bruk for sine evner til nøyaktighet, orden og organisering. Digital kompetanse er også nyttig, og man bør være komfortabel med at mye av kommunikasjonen i legemiddelstudier foregår muntlig og skriftlig på engelsk. I kliniske studier er mange diagnoser og undersøkelsesmetoder representert. Dette forutsetter at man hele tiden skaffer seg ny kunnskap og lærer nye ferdigheter.

Studiesykepleieren kan være med i hele prosessen fra forberedelse, gjennomføring og avslutning av et forskningsprosjekt. Målsettingen er å ivareta pasientens rettigheter, og innhente og dokumentere forskningsdata på en korrekt måte (26). For å kunne det, må studiesykepleieren ha kjennskap til god klinisk utprøverpraksis (Good Clinical Practice/GCP). GCP er en internasjonal etisk og kvalitetsmessig standard for klinisk legemiddelutprøving (27). Ved Haukeland universitetssjukehus blir det arrangert GCP-kurs to ganger årlig.

PROTOKOLL. Alle studier skal ha en forskningsprotokoll som gir detaljerte opplysninger om hensikten med studien, pasientgruppen som kan inkluderes, hvordan data skal innhentes og dokumenteres, og hvordan ulike prosedyrer skal utføres. Som studiesykepleier leser man forskningsprotokollen nøye for å få

oversikt over hvordan prosjektet skal gjennomføres i praksis. Avvikler prosedyrene fra norsk standard? Er alle undersøkelsene nødvendige? Er fastende blodprøver lagt til morgenen? Går undersøkelsene over flere dager slik at det trengs overnatting på sykehotellet? Hvilket utstyr skal benyttes? Hvilke reaksjoner/bivirkninger kan forventes? Hvilken beredskap er nødvendig?

Ingen studier er like, og alle protokoller har spesifikke krav. Forskningsdeltakeren kan være poliklinisk som en ekstra studie-konsultasjon eller inneliggende som ledd i sin vanlige behandling. Ved bruk av forskningsprotokollens flytskjema kan tids- og ressursbruk estimeres slik at man kan lage budsjett og utarbeide kontrakt for forskningssamarbeidet. Når alle godkjenninger er på plass, kan studien starte. Det er viktig å påse at ingen studierelaterte prosedyrer settes i gang før skriftlig samtykke er innhentet.

TILGJENGELIGHET. Ved utprøving av medisin må man se på respons i form av virkning og bivirkninger. Uønskete medisinske hendelser som eventuelt oppstår, følges grundig opp og rapporteres uavhengig om man ser relasjon til studiemedisinen eller ikke. Studiesykepleieren har en viktig rolle med å observere og innhente opplysninger ved å bruke kunnskap, klinisk blikk og gjennom tillit hos barnet og foresatte. Sykepleieren har handlingskompetanse til å ivareta barnet ved uønskete hendelser (28). En slik hendelse skal dokumenteres og rapporteres på riktig måte innenfor gitte tidsfrister. Foresatte kan alltid ringe eller sende sms til studiesykepleieren, som igjen kan kontakte studielegen ved behov.

Studiesykepleieren er også kontaktleddet til legemiddelfirmaene. Det er tett samarbeid med firmaets monitor, som jevnlig kommer på besøk til studiestedet. En monitor overvåker forskningsprosessen og validerer forskningsdataen. Når alle kliniske undersøkelser er avsluttet, må papirer og data ferdigstilles og klargjøres til lagring i 15 år. I løpet av denne tiden kan de hentes fram

dersom en inspeksjon fra nasjonale eller europeiske legemiddelmyndigheter krever det.

Forskning tar tid for alle involverte. Studiesykepleieren må tilrettelegge best mulig, slik at hyppige studievisitter går minst mulig utover barnets skolearbeid og andre aktiviteter. Dersom studievisittene tilpasses den involverte familien, kan man unngå at barnet dropper ut av studien. Å delta i forskning er en ekstrainsats som kommer resten av pasientgruppen til gode. Studiesykepleieren tilstreber at avtaler gjennomføres uten unødig venting. Enkelte studievisitter kan foregå en hel dag, spesielt ved blodprøver til farmakokinetiske tester. Andre studievisitter kan være på kveldstid, enten fordi protokollen krever det, eller fordi det passer best for den involverte familien.

KONKLUSJON. De nye lovendringene som omhandler legemiddelutprøving på barn vil trolig føre til at sykepleiere på norske barneavdelinger blir mer involvert i forskning i årene som kommer. Det kunne vært nyttig med en kort innføring i Good Clinical Practice-prinsipper i grunn- og videreutdanning for sykepleiere. På denne måten vil sykepleiere ha større forståelse dersom en pasient i avdelingen deltar i legemiddelutprøving, uavhengig av om man er studiesykepleier eller ikke.

Barn fortjener best mulig behandling. Klinisk forskning tilstreber dette. I Felleskatalogen er det ikke uvanlig at det under punktet «Dosering til barn» står «ikke undersøkt». Dette betyr at barn får ikke like utprøvd behandling som voksne. Resultatet av legemiddelstudier på barn er at Felleskatalogen vil kunne gi flere anbefalinger om dosering til ulike alderstrinn ut fra dokumentasjon om medikamentets effekt og sikkerhetsprofil. Man kan derfor påstå at det er uetisk om barn hindres i å delta i forskning. Men for alle involverte, enten det er myndigheter, legemiddelindustri, forskningsteam eller pårørende, må målet være å beskytte barna gjennom hele forskningsprosessen. Mye er gjort, men det gjenstår fortsatt arbeid for at

forskningsdesign skal bli enda mer tilpasset barn, slik at risiko, ubehag og omfang av studien reduseres til et minimum. ●

REFERANSER:

1. Kallikstad B, Aaserud S. Barn og medisiner. Oslo: Cappelen Damm, 2009.
2. Brattid D. Får barn riktige legemidler? Tidsskr Nor Lægeforen 2005;23:3290-92.
3. Wang S. Udekkede behov for medisiner til barn. Oslo: Statens legemiddelverk, 2011.
4. Kim JH, Scialli AR. Thalimide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. Toxicol Sci 2011 Jul; 122:1-6.
5. Choonora I, Rieder MJ. Drug Toxicity and Adverse Drug Reaction in Children – A Brief Historical Review. Pediatric and Perinatal Drug Therapy 2002;5:12-18.
6. Wax PM. Elixirs, Diluents, and the Passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Ann Intern Med Mars 1995; 122:456-461.
7. Klassen TP, Hartling L, Craig JC, Offringa M. Children Are Not Just Small Adults: The Urgent Need For High-Quality Trial Evidence in Children. PLoS Med 2008;5:172.
8. Stark NJ. Declaration of Helsinki. Controversies with Revisions 2000. Clinical Device Group Inc. CDG Web Publications 31. Oct 01. <http://www.clinicaldevice.com/Helsinki2000.pdf>
9. Store norske leksikon: Medisinsk etikk. http://snl.no/sml_artikkel/etikkmenuitem6 (Nedlastet ned 3.sept 2012).
10. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.
11. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
12. Malhotra S, Subodh BN. Informed consent & ethical issues in paediatric psychopharmacology. Review article. Indian J Med Res 2009;129:19-32.
13. Velledding til Forskrift av 30. oktober 2009 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker. Versjon 2.0 / 08.09.11
14. Veileder til lov 20. juni 2008 nr. 44 om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven). Versjon per 25. mars 2010.
15. FOR 2009-10-30 nr. 132: Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker. §2-9c
16. Miller A, Drozdar D, Kodish E. Children's Competence for Assent and Consent: A Review of Empirical Findings. Ethics & Behavior 2004;14:255-295.
17. Ondrusek N, et al. Empirical examination of the ability of children to consent to clinical research. Journal of Medical Ethics 1998;24:158-165.
18. <http://www.etikk.no/no/Forskningsetik/Etiske-retningslinjer/Medisin-og-helse/Betaling-til-deltakere-i-medisinske-eller-helsefaglig-forskning/> (10.07.2012).
19. Directive 2001/20/EC of European Parliament and of the council of 4 April 2001 (Article 4 d).
20. Committee for medicinal products for human use (CHMP) and Paediatric committee (PDCO): Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate. EMEA 01 January 2010.
21. Helseth S, Slettebø Å. Research Involving Children: Some ethical issues. Nursing Ethics 2004; 11:298-308.
22. Backe-Hansen E. Barn. Forskningsetisk bibliotek. <http://www.etikk.no/FBIB/Temaer/Forskning-pa-bestemte-grupper/Barn/> (Nedlastet: 10.07.2012).
23. Fogas B, Oesterfeld R, Shader R. A Retrospektive Study of Children of Participation as Clinical Research Subject in a Minimal Risk Study. Journal of Development & Behavioral Pediatrics 2001; 22:211-216.
24. Poston RD, Buescher CR. Advanced Clinical Practice: The Essential Role of the Clinical Research Nurse (CRN). Urologic Nursing 2010; 30:55-63.
25. Yrkesetiske retningslinjer for sykepleiere. ICNs etiske regler. Oslo: Norsk Sykepleierforbund, 2011.
26. Competency Framework for Clinical Research Nurses. A tool to promote patient safety and quality data. Short version: 01/10/2011
27. ICH Harmonised Guideline for Good Clinical Practice. 1997 Brookwood Medical Publications Ltd
28. Catania C. Clinical Trial Nurse's Role in Safety Reporting. Nursing Forum 2012;1:18-26.