

Ellen B. Roll og Terje Christensen

Etiske aspekter ved kliniske forsøk med barn, eksemplifisert med et forskningsprosjekt om lysbehandling av gulsott¹

Innledning

Idet man som forskere uten tidligere klinisk erfaring er med på å sette i gang et prosjekt som involverer nyfødte forsøkspersoner, møter man mange etiske problemstillinger. En finner også at det eksisterer en rekke retningslinjer for forskning som omfatter barn, og at disse ikke nødvendigvis er samsvarende på alle punkter. Vi vil i det følgende diskutere behovet for etiske retningslinjer

¹Arbeidet med forbedringer av strålebruken og i dette tilfellet bruk av lysstråling til behandling av nyfødte, er en av de aktiviteter som drives ved Statens strålevern. Prosjektet som vi er involvert i, gjennomføres i samarbeid med NTNU og er også motivert utfra tidligere programmer om «barn og stråling» med støtte fra NOSEB. Studiene er av flere typer: teoretiske, eksperimentelle og epidemiologiske. På den teoretiske siden har en forsøkt å legge et fundament for valg av temaer til videre studier av «barn og stråling» i en rekke nasjonale og internasjonale møter (Children at Risk 1992, Children and Radiation 1993, Urban Childhood 1997 osv.). Det er også en bok under utarbeidelse om barn og stråling (Sharon Stephens, Terje Christensen og Leonid Titov), og det er foretatt litteraturstudier i samarbeid med NOSEB. Eksperimentelt er det i gang et studium av elektromagnetiske felt i kuvøser sammen med Regionsykehuset i Trondheim og Institutt for fysikk, NTNU. Man har kommet frem til at det er lett å redusere feltnivået som de nyfødte eksponeres for. Man vil fortsette dette arbeidet med å studere hvorledes høye og lave feltnivåer kan påvirke hormonstatus hos de nyfødte. De etiske sidene som blir diskutert i denne artikkelen, gjelder derfor også til en viss grad for videreføringen av studiet av elektromagnetiske felter i forbindelse med barn. Solbeskyttelse er spesielt viktig for barn, og det kan nevnes at Strålevernet sammen med NTNU har gjort et studium av egenskaper ved solkrem, særlig produkter som er spesielt markedsført som beskyttelse av barn.

generelt, og særlig for forskning på barn. Spørsmål rundt forskningsberettigelse, risikobegrep og informert samtykke vil bli belyst. Det vil bli gjort rede for det forskningsprosjektet vi har startet opp, som tar sikte på å forbedre lysbehandlingen av nyfødte med gulsott. Etske betraktninger omkring forsøksprotokollen vil bli nevnt, og prosjektet vil bli diskutert i relasjon til noen prinsipielle problemstillinger som synes relevante for klinisk forskning på barn.

Behovet for etiske retningslinjer

Utover at forskning generelt trenger en berettigelse, er det også viktig å forholde seg til hva slags forskning som er riktig, eller etisk forsvarlig, og etter hvilke etiske prinsipper den bør foregå.

Det er vanlig å foreta en oppdeling av de såkalte deskriptive normative systemer for etikk i to hovedgrupper (Kragh og Pedersen 1991): *Konsekvensetikk* (utilitarisme) og *deontologisk etikk*. De konsekvensetiske teorier går ut på at en handling er moralsk riktig når den fører til de best mulige konsekvenser - «..nytte over skade...». Innenfor medisinsk forskning vil man dermed måtte overveie hvilken nytte (f.eks. smertelindring eller bedret livskvalitet) et bestemt prosjekt vil ha for forsøkspatientene og fremtidige pasienter, og om denne nytten tilfaller alle pasientgrupper.

I den deontologiske etikk står rettferdighets- og frihetsprinsippene sentralt. En deontologisk teori som er meget aktuell for retningslinjene som er trukket opp for medisinsk forskning, er individuell autonomisme. I følge filosofen Emmanuel Kant er individuell autonomi et nødvendig trekk ved et fritt handlende menneske og bør derfor respekteres ubetinget.

Behovet for etiske retningslinjer har vokst ettersom forskning generelt har fått større utbredelse, ny teknologi stadig blir introdusert og menneskeheten har erfart at forskning også kan bli tatt til inntekt for forskernes egne ideologier og bli utført på klanderverdig vis. Spesielt ble kravet om etiske retningslinjer fremtredende under krigsforbryter-prosessene i Nürnberg etter 2. verdenskrig. Som et svar på dette kravet ble Nürnberg-koden trukket opp i 1947. Her forsøkte man å formulere de grunnleggende betingelsene for at legevitenenskapelige forsøk på mennesker skal være etisk forsvarlige (Rossel 1985). Siden har Helsinki-deklarasjonen kommet til, første gang utformet i 1964 og revidert i 1975 og 1983 (Declaration of Helsinki 1983, Riis 1985). Denne deklarasjonen søker å regulere forskningen etisk i en internasjonal sammenheng, «...i overensstemmelse med vitenskapens grenseoverskridende samarbeidsformer og informasjonsutveksling». I Helsinki-deklarasjonen finner man anvendt både deontologisk etikk og konsekvensetikk. Som et eksempel på konsekvensetikk er

henvisninger til forsøkspersoners sikkerhet, mens et eksempel på deontologi finnes i deklarasjonens del III, punkt 4: «Ved forskning som omfatter mennesker, må vitenskapens og samfunnets interesser aldri gå foran hensynet til forsøkspersonens velferd». Disse etiske prinsippene finnes ved analyse av deklarasjonens innhold, mens den i seg selv har blitt til ved å opptegne etiske prinsipper forholdsvis generelt i form av tenkte situasjoner eller forskningsprosjekter. Den kan naturligvis ikke dekke alle situasjoner og prosjekter, og er ikke like dekkende for alle pasientgrupper. Den er heller ikke bindende for en norsk domstol, skjønt den blir tillagt stor vekt. Derfor har man, med utgangspunkt i Helsinki-deklarasjonen, også fått enkelte nasjonale retningslinjer for bestemte områder innenfor medisinsk forskning.

Retningslinjer for forskning på barn

I likhet med forskning på mennesker reiser forskning på dyr utvilsomt etiske problemer. Etiske retningslinjer ved bruk av forsøksdyr er lovfestet (*Lov om dyrevern* av 20.12.1974, *Forskrifter om biologiske forsøk med dyr*, Landbruksdepartementet 22.12.1977, og *Lov om medisinsk bruk av bioteknologi* av 1.9.1994), mens bruk av mennesker som forsøksobjekter derimot har en svak stilling i norsk lovverk. Forsøksvirksomhet er basert på frivillighet begrunnet i hensynet til den personlige integritet, og man er således til en viss grad beskyttet av straffelovens paragrafer om legemsbeskadigelse, ulovlig tvang, frihetsberøvelse og samtykke (*Straffeloven* §§ 229, 231, 222, 223, 235 (annet ledd)). Det finnes også lover som kan gi veiledning for hva som er tillatt, slik som *Lov om leger* (av 19.06.69) og *Sykehusloven* av 13.06.80 (legens taushetsplikt og journalforskrifter). Dessuten finnes forskrifter på begrensede områder (kliniske utprøvinger, forskning i psykiatriske institusjoner og forskning på psykisk utviklingshemmede), men utfyllende retningslinjer er helt nødvendig for å beskytte forsøkspasientene best mulig. Spesielt er dette viktig for forsøkspersoner som er mindreårige, bevisstløse, åndelig tilbakestående, psykisk lidende eller mentalt alderssvakket (Riis 1985).

Barn er en utsatt gruppe som forsøkspersoner av flere grunner. De er mindre psykisk og fysisk robuste enn voksne, de er i vekst og dermed mer fysiologisk sårbare av den grunn, og faren for senkomplikasjoner er større. Dessuten har de laveste årsklasser heller ikke forutsetninger til å forstå hva et forsøk med dem vil innebære.

Helsinki-deklarasjonen åpner indirekte for forskning på barn i del I, punkt 11 som omhandler informert samtykke fra verge. Derimot finnes ingen direkte oppmuntring. I 1982 utarbeidet Verdens Helseorganisasjon (WHO) i samarbeid

med Rådet for de medisinske vitenskapers internasjonale organisasjoner (CIOMS) et sett med retningslinjer (Proposed International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS, Genève, 1982) som utdyper enkelte punkter i Helsinki-deklarasjonen. Under kapittelet om informert samtykke finnes et eget underkapittel som omhandler barn. Her påpekes det at forskning med barn ikke bør utføres dersom tilsvarende forskning like godt kan bli foretatt hos voksne. I tillegg sies det at barns deltagelse i forskning er en nødvendighet for forskning på barnesykdommer og tilstander som barn er spesielt sårbare overfor.

Disse holdningene kommer også til uttrykk i «Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children» utgitt av British Paediatric Association i 1992. Mange norske pediaterforskere baserer seg på disse retningslinjene. Ett av prinsippene som finnes her, går faktisk inn for å oppmuntre til forskning på barn i formuleringen: «Forskning som omfatter barn, er av betydning for barn i alminnelighet, og bør støttes, oppmuntres og gjennomføres i samsvar med god etikk» (Søvik 1993). Når det gjelder ikke-terapeutisk forskning, dvs. forskning som ikke kommer pasienten direkte til nytte, men som har generell nytteverdi, er CIOMS' retningslinjer mer forsiktige enn de britiske fra -92, men åpner helt tydelig for muligheten for denne type forskning. «Children should in no circumstances be the subjects of research holding no potential benefit for them unless with the objective of elucidating physiological or pathological conditions peculiar to infancy and childhood». De tidligere britiske retningslinjene har advart mot ikke-terapeutisk forskning hos mindreårige, mens de siste nå faktisk støtter denne virksomheten, dog med en forklaring til hva denne typen forskning gjelder. «We therefore support the premise that research that is of no potential benefit to the child subject is not necessarily unethical or illegal. Such research includes observing and measuring normal development, assessing diagnostic methods, the use of «healthy volunteers» and of placebos in controlled trials» (British Paediatric Association 1992).

Nødvendigheten av forskning på barn

Dessverre er det ikke slik at medisinsk forskning som utføres på voksne, kan overføres direkte til barn, og derfor er forskning på barn en nødvendighet for å bedre diagnose, terapi, profylakse og prognose (Søvik 1975).

Nyfødtperioden nevnes ofte som en alder med stort behov for pediatrik forskning. For denne aldersgruppen kan det oppstå sykdommer og tilstander som er helt spesielle uten relasjon til voksnes fysiologi. Konkrete eksempler er en tilstand som gulsott og dessuten lungesykdommer og medfødte hjertefeil.

Andre behov dreier seg om etablering av normalverdier for de forskjellige aldersgrupper av barn, og utprøving av nye medikamenter. I tillegg kommer behov for viten om typiske barnelidelser som sjelden eller aldri sees hos voksne (Søvik 1975).

Mangel på forskning - etisk forsvarlig?

Både sykehuspersonell og barnepasientenes foreldre kan nok stille seg skeptiske til forskning som involverer barn. Det kan diskuteres om ikke dette uttrykk for omsorg utelater tilstrekkelig respekt for den oppdaterte medisinske kunnskapen som er nødvendig for å yte den beste behandling eller stille den mest korrekte diagnosen. De britiske retningslinjene fra -93 verdsetter det utdanningsmessige synspunktet: «An enquiring mind disciplined to test hypothesis by the approved canons of research while sensitive to the vulnerability of child patients *should be seen as a valued professional asset in a paediatrician*» (egne uthevelser, British Paediatric Association 1992).

Et annet tankekors ved manglende forskning er dette alternativets konsekvens. Man kan risikere både en stillstand i behandlingsmetoder, og at generelle medisinske råd blir fulgt uten å ha vært systematisk utprøvd og kontrollert.

Som eksempel på at det er innført endringer i behandlingen av nyfødte uten noen systematisk utprøving på forhånd, kan nevnes grensekriteriene for hvilken grad av gulsott (bilirubinkonsentrasjon, se under «Hva er gulsott?») som tillates før behandling skal igangsettes. Disse grensene har blitt endret flere steder i verden etter anbefaling fra enkelte amerikanske barneleger (Newman og Maisels 1992). På denne måten tillates de nyfødte en høyere bilirubinkonsentrasjon før lysbehandling eller blodutskiftning settes inn. Det er sikkert at endringen av grensekriteriene ikke er systematisk utprøvd og kontrollert, og at gruppen som kriteriene endres for, er stor (5-10 % av alle nyfødte). I USA har man etter endring av disse kriteriene sett flere tilfeller av såkalt kjerneicterus - den dødelige utgangen av for høye bilirubinverdier (Hansen 1996).

Andre medisinske råd er heller ikke nødvendigvis basert på randomiserte, kontrollerte studier. Tidligere ble man eksempelvis som foreldre rådet til å legge spedbarnet på magen for å redusere risikoen for krybbedød. Senere er dette rådet endret til å legge det på ryggen (Markestad 1992). Dette rådet baserer seg på litteratur- og epidemiologiske studier. Det er selvfølgelig vanskelig å randomisere nyfødte til det ene eller det andre leie både av praktiske og etiske årsaker, det siste nettopp fordi krybbedødforskere nå mener de har overbevisende gode grunner til

å anbefale ryggleie (Rognum 1997). Imidlertid fordrer alle endringer av kriterier og råd vedrørende barns helse forskning både i forkant og i etterkant.

Risikobegrepet i klinisk forskning

Et sentralt begrep i etiske vurderinger av et forskningsprosjekt er den estimerte risiko for forsøkspersonen. Helsinki-deklarasjonen er nokså generell på dette området, men slår fast at biomedisinsk forskning på mennesker ikke kan utføres rettmessig med mindre hensikten står i et rimelig forhold til risikoen for forsøkspersonen (Helsinki-deklarasjonen, Del I, pkt. 4). Igjen ser man et behov for å utdype disse retningslinjene nærmere. I «Ethiske retningslinjer ved biomedisinsk forskning på barn» utgitt av Norges allmennvitenskapelige forskningsråd (NAVF) i 1983 (Utvalget for forskningsetikk 1983) blir det argumentert for at skadebegrepet må utvides for forsøk på barn. Det blir påpekt at barns personlige integritet er mer sårbar enn voksnes, og at det å være del av en forsøksstudie kan gi varig men selv uten fysisk eller psykisk skade.

NAVFs retningslinjer skiller i sine risikovurderinger mellom terapeutisk- og ikke-terapeutisk forskning. På bakgrunn av Helsinki-deklarasjonens punkter konkluderer de norske retningslinjene med at ved ikke-terapeutisk forskning på barn, kan risiko i egentlig forstand ikke aksepteres. Der en prosedyre inneholder både behandlingsmessige og forskningsmessige aspekter, må risikoen «... være begrunnet i forhold til den behandlingsmessige nytteverdi». Videre blir det fremholdt at vurderingen av risiko skal være absolutt og uten hensyntagen til den formodete nytteverdi av forskningsprosessen. Det skal ikke aksepteres å øke risikoen når nytteverdien er stor. Spørsmålet blir da hva risikobegrepet omfatter. British Paediatric Association har gradert risikobegrepet i tre nivåer: minimal, lav og høy risiko. Eksempler på minimal risiko er presentasjon av spørsmål, observasjoner og blodprøver som tas i forbindelse med et annet rutinemessig inngrep. De høyere risikogradene er kun aktuelle ved terapeutisk forskning, og da hos barn med en alvorlig sykdom. Ved ikke-terapeutisk forskning ansees det som uetisk å utsette barn for mer enn en minimal risiko.

Det informerte samtykke

Under Nürnbergprosessene etter den 2. verdenskrig forsvarte de tyske nazileger seg med at ved å la et lite antall mennesker gjennomgå eksperimenter, ville man kunne redde fremtidige generasjoner. Denne argumentasjonen ble tilbakevist med kravet om informert samtykke med henvisning til den på samme tid nedfelte Nürnberg-koden. Kodens første punkt krever at forsøkspersonens frivillige avgitte informerte samtykke er en absolutt betingelse før vedkommende kan delta i et forsøk. I de oppfølgende Helsinki-deklarasjonene er prinsippet om informert samtykke også sentralt, og tatt opp under flere punkter.

Det er innlysende at dette prinsippet ikke kan anvendes på barn, i hvert fall ikke små barn. Om barna er modne nok til å forstå innholdet og hensikten med forsøket, er det ikke dermed sagt at de er i stand til å vurdere risikomomentene. I pkt. 11 i Helsinki-deklarasjonen står det at informert samtykke må innhentes fra formynder dersom forsøkspersonen er umyndig, og fra den nærmeste ansvarlige slektning dersom vedkommende er mindreårig. Videre heter det at: «Whenever the minor child is in fact able to give a consent, the minor's consent must be obtained in addition to the consent of the minor's legal guardian». Dermed er det barnet, når det er modnings- og intelligensmessig i stand til å forstå hva det skal være med på, som primært må gi sitt samtykke. Foreldrene kan altså ikke alene gi sitt samtykke i dette tilfellet.

Dette prinsippet blir det også lagt vekt på i retningslinjene fra British Paediatric Society fra 1992 og i NAVFs retningslinjer fra 1983 som baserer seg på Helsinki-deklarasjonen fra -75. I de norske retningslinjene blir barnelovens § 31 referert: «Når barnet har fylt 12 år, skal barnet få si sin mening før det treffes avgjørelse i alle saker som gjelder dets personlige forhold». Det konkluderes med at barnets mening alltid skal høres og tillegges avgjørende vekt når barnet er i stand til å gi uttrykk for selvstendig mening, hvilket godt kan skje for barn under 12 år også. Dette sammenfaller med CIOMS' retningslinjer. Under kapittelet om samtykke fra forsøkspersoner heter det i pkt. 8 at «To the extent that is feasible, which will vary with age, the willing cooperation of the child should be sought, after it has been frankly informed of any possible discomfort and inconvenience. Older children may be assumed to be capable of giving informed consent, preferably also with the consent of the parent or other legal guardian». Imidlertid er det verd å merke seg at Helsinki-deklarasjonen åpner for muligheten til å *ikke* innhente informert samtykke i visse tilfeller (Del II, pkt. 5). Dette syn uttrykkes også i Den europeiske konvensjon for bioetikk, artikkel 6 (Council of Europe 1994): Hvis forskningen er til barnets beste er det ikke nødvendig med ytterligere informert samtykke fra foreldrene. Det er vanskelig å finne belegg for dette syn i norsk lovoppfatning. I følge Kjørstads (1983) artikkel «Krav om samtykke fra

forsøksperson/pasient i medisinsk forskning», synes det omstridt at foreldre har kompetanse til å samtykke til forsøk på sine barn. I artikkelen hevdes det at adgangen bør være videre ved terapeutisk forskning enn ved ikke-terapeutisk, hvor det kun foreslås en viss adgang i spesielle tilfeller. Den etiske komité som skal godkjenne et ikke-terapeutisk forskningsprosjekt vil stille strenge krav til begrunnelse (Mjøhus 1994).

I tillegg har det nylig kommet etiske retningslinjer for informert samtykke fra American Academy of Pediatrics (Committee on bioethics 1995) som er meget konkrete og detaljerte, men de er mest relevante for informasjon og samtykke i behandlingssituasjonen. Imidlertid sees det også i disse retningslinjene en trend i retning av økende medinnflytelse fra barnas side, og det blir skissert konkrete forslag til i hvilke tilfeller eldre barn bør få ta behandlingsavgjørelsen helt på egen hånd.

Etiske problemer med informert samtykke

På tross av alt arbeid og all god intensjon nedlagt i disse forskjellige retningslinjene står vi likevel igjen med enkelte vanskelige etiske aspekter ved det informerte samtykke.

Ett av problemene ved informert samtykke er at den personen som informerer ofte har en egeninteresse i prosjektet, og dermed kanskje vil ha problemer med å vurdere risiko objektivt. Dette problemet kan selvfølgelig løses ved at en annen person, uten klinisk beslutningsmyndighet, informerer forsøksperson eller foreldre. Et annet problem knytter seg nettopp til forskerens eller legens oppfatning av risiko. Kanskje er det ikke engang mulig å gi konkrete opplysninger om risiko for behandlingen fordi vedkommende, eller kanskje ingen ekspertise på feltet, vet alle mulige konsekvenser av en bestemt behandling. Et tredje aspekt knytter seg til forsøkspersonens vurdering av risiko. For et barns vedkommende kan man bedømme det til å være modent nok til å gi informert samtykke, men man vet oftest ikke hvor mye et barn kan forstå av mulig risiko, og man vet heller ikke når det gir etter for press fra omgivelsene.

For voksne forsøkspersoners eller vergers del kan også informasjon om et forsøk være vanskelig tilgjengelig, både av erfarings-, utdannings- og følelsesmessige grunner. Ingelfinger (1972) uttaler følgende om oppfatning av informasjon: «Comprehension of medical information given to untutored subjects is inversely correlated with the elaborateness of the material presented».

For eksempel, vil foreldre til et nyfødt, sykt barn ha mange følelser å bearbeide og vil kunne ha problemer med å forholde seg til innholdet av en kanskje avansert behandlingsmetode. Eller som det sto i en leder i «The Lancet» (Editorial 1995): «Informed consent from poorly educated parents entering a complex trial in stressful conditions is a sham.»

Det kan tenkes at mange foreldre vil gi etter for forespørselen om samtykke av frykt for å komme på kant med den behandlende lege. I enkelte tilfeller kreves det også at avgjørelsen om en bestemt behandling må tas raskt, og det blir ikke tid til å vurdere informasjonen nøye nok. Levene og medarbeidere (1996) rapporterer at flere foreldre ga samtykke til å være med på en studie av syke nyfødte da de ble spurt to timer etter fødselen (76 %) enn én til to uker etter fødselen (43 %). Dette kan skyldes dårlig tid til gjennomtenking, men også det faktum at for mange mødre er ikke morsbindingen nødvendigvis så sterk de første dagene etter en fødsel, og at de derfor i mindre grad er nøye med å vurdere eventuelle risikomomenter i et forsøk (Christensen m.fl 1992b).

For enkelte klinikere kan det å måtte be om informert samtykke fra en familie i en ellers presset og vanskelig situasjon fortone seg så ubehagelig at vedkommende foretrekker å avstå fra å gjennomføre prosjektet.

Forbedring av lysbehandling av nyfødte

Når man skal starte opp kliniske forsøk som involverer barn, er det nødvendig på forhånd å vurdere både de konvensjoner og aspekter som er gjennomgått over og opplegget for det kliniske forsøk. Det må vurderes om man har oppfylt de krav som eksisterer på området eller om man må foreta justeringer av de planlagte forsøk, eller eventuelt avstå fra å gjennomføre dem. En godkjenning fra Etisk komité er nødvendig, men selv da må forskerne selv gjøre sine ansvarlige vurderinger, spesielt siden det ikke alltid finnes tilstrekkelig klare regelverk på området. Vi vil under gi en konkret beskrivelse av lysbehandlingsprosjektet og de forbedringstiltak som er planlagt uttestet. Deretter vil det bli trukket en konklusjon om den etiske forsvarlighet av de kliniske forsøkene.

Hva er gulsott?

Gulsott er betegnelsen på en gulfarging av huden som kommer av opphoping av fargestoffet bilirubin i huden og andre organer. Bilirubin er et nedbrytningsprodukt av hemoglobin i blodet og andre lignende stoffer. Alle individer produserer normalt flere milligram bilirubin hvert døgn på grunn av at

det skjer en stadig utskifting av blodcellene. Denne utskiftingen skjer relativt raskt like etter fødselen. Større individer kvitter seg med bilirubinet ved en enzymatisk omdanning i leveren og videre transport ut i gallen. Ved fødselen er ikke alltid enzymsystemet i leveren modent nok til å ta seg av utskillelsen av store mengder bilirubin. Mer enn halvparten av alle nyfødte har tegn på forhøyet bilirubin-nivå og det er mellom fem og ti prosent som får lysbehandling for gulsott (hyperbilirubinemi) (Christensen og Reitan 1987). Dette blir gjort for å hindre at barnet får for høye konsentrasjoner av bilirubin i blod og vev, noe som kan føre til hjerneskade og i verste fall død. Gulsotten blir i alle normale tilfeller borte av seg selv i løpet av den første uken etter fødselen. Derfor kan det være et dilemma for legen å avgjøre om gulsotten kan bli så alvorlig at barnet trenger behandling, eller om det er trygt å stole på at naturen går sin gang og reduserer bilirubinnivået via modning av enzymatiske prosesser.

Lysbehandling

Lysbehandlingens virkemåter og praktisering av den er beskrevet flere steder (se f.eks. Jährig, m.fl. 1993). Virkningen av lys på gulsottbarn ble oppdaget ved en tilfeldighet av en sykepleier i England i 1956 (Cremer m.fl. 1958). Observasjonen av at barn som lå nær vinduet, ble fortere friske, og at barn med gulsott hadde nytte av å bli tatt med ut i parken i dagslys, førte til en rekke studier i årene etter som langt på vei forklarte hvordan behandlingen virker. Man er i dag ikke sikker på alle detaljer i virkningsmekanismene, og med videre forskning kan det muligens oppdages detaljer som kan utnyttes til å forbedre behandlingen. Særlig gjelder dette kunnskap om hvilken dose lys som skal til for å omdanne tilstrekkelige mengder bilirubin til å hindre at det hopes opp og forårsaker hjerneskade (Tan 1982). Det er selvsagt ingen fordel å overdosere lysbehandlingen, like lite som det er anbefalelsesverdig å gi for høye doser av andre medisiner eller gi unødvendig høye stråledoser i forbindelse med røntgendiagnostikk.

Lysets farge kan også innvirke sterkt på hvilke reaksjoner som skjer i bilirubinet, og det er flere forskere som anbefaler å gjøre behandlingen ved lange bølgelengder (grønt i stedet for blått lys). Bakgrunnen for dette er både at effektiviteten kan være større i det grønne området, og at blått lys har større aktivitet overfor andre biomolekyler (det ligger nærmere ultrafiolett stråling). Blått lys kan derfor medføre større risiko for uønskede reaksjoner i det belyste vevet enn grønt lys.

Behandlingen starter normalt én til to dager etter fødselen, og går ut på at barnet ligger nakent under hvitt eller blått lys fra såkalte «lyskasser». Øynene må, når lyskasser benyttes, være tildekket for å beskyttes mot lyset. Eventuelt benyttes et

fiberoptisk «teppe» som kan «pakkes» rundt barnets mave og rygg, eller barnet ligger på en gjennomskinnelig madrass med lys under. Lysintensiteten (irradiansen, målt i mW/cm^2) og behandlingsavstanden er meget varierende (Christensen m.fl. 1992a). Behandlingens varighet er fra ett til flere døgn. Det blir tatt jevnlig blodprøver (kapillærprøver, «hælstikk») av barnet for å vurdere om bilirubinkonsentrasjonen fordrer avslutning eller fortsettelse av lysbehandling, eller eventuelt om den har steget så mye at en annen behandling, nemlig utskiftning av blodet, må til. Vanlig praksis ved norske sykehus er å ta barnet ut av lysbehandlingsenheten, for amming og stell i ikke planmessige tidsperioder.

Planlagte kliniske studier

I våre studier av lysbehandling ønsker vi å undersøke tre parametre ved behandlingen i forhold til deres evne til å redusere bilirubinkonsentrasjonen i blodet på de nyfødte. I dette prosjektet vil det kun bli brukt lyskasser. For det første vil vi se om en *kontinuerlig* eller *fraksjonert* behandling er den mest optimale (kontinuerlig behandling er her definert som tre timer under lys for hver time utenfor lyskassen, og fraksjonert behandling er definert som annenhver time under og utenfor lyskassen). For det andre vil det bli undersøkt hvor effektivt bilirubinkonsentrasjonen reduseres med hensyn til lysets irradians. I praksis vil det si at barnet kan ligge i forskjellige avstander til lampen. En tredje parameter er lysets bølgelengdes betydning for bilirubinnedbrytningen. Det vil i dette prosjektet bli benyttet blå lysrør eller en blå-grønn lampe. Denne lampen er nyutviklet for formålet og har vært brukt i begrensede kliniske studier tidligere (Donzelli m.fl. 1995). I tillegg vil vi undersøke tre biokjemiske parametre med tanke på eventuelle bivirkninger av behandlingen, nemlig de lysømfintlige vitaminene A og B₂ (riboflavin) og hormonet melatonin (som varierer døgnrytmisk, Kennaway m.fl. 1996). Ca. 300 nyfødte med gulsott, som ellers er friske, vil danne grunnlaget for forskjellige behandlingsgrupper som randomiseres til fire sykehus i Norge. En oversikt over de ulike behandlingsgruppene er vist i Figur 1.

Farge	Intensitet	Belysningsmåte	1 t	1 t	1 t	1t	1t	1t	osv
BLÅ	HØY	KONTINUERLIG							
BLÅ	MIDDELS	KONTINUERLIG							
BLÅ	LAV	KONTINUERLIG							
BLÅ	HØY	FRAKSJONERT							
BL-GR	HØY	KONTINUERLIG							
BL-GR	HØY	FRAKSJONERT							

Fig. 1: Fordelingen av lys- og mørkeperioder i planlagte kliniske forsøk (BLÅ: Blå lysrør, BL-GR: Blå-grønn lampe). I de mørkt skraverte tidsperiodene slås lyset av, øyebeskyttelsen fjernes og foreldrene kan fritt stille, amme og være sammen med barnet. Belysningen fortsetter etter samme skjema til bilirubinverdien er falt til et forutbestemt standard-nivå. Det tas blodprøver av barnet for å sjekke dette hver syvende til åttende time, på samme måte som man gjør det i rutinemessig behandling.

Praktiske konsekvenser av forskjellen på konvensjonell- og forsøksbehandling

Bare blå lysrør og den blå-grønne lampen skal benyttes i prosjektet, ikke hvitt lys, fiberoptikk eller gjennomskinnelig madrass som ellers er utbredt i ulik grad ved forskjellige barsel- og nyfødtavdelinger på sykehusene. Psykologisk kan disse blå og grønne bølgelengdeområdene virke mer fremmedartede og ubehagelige å se på enn hvitt lys. Prosjektet utelukker altså «lysmadrassen» og det fiberoptiske «teppet» som gjør at amming, stell og kroppskontakt med barnet blir betydelig forenklet. Det såkalte «mor-barn vennlig alternativ» som nå innføres ved flere barselavdelinger, går blant annet ut på at det nyfødte barnet såfremt mor ønsker det, får være på hennes rom hele døgnet, og at barnet alltid er tilgjengelig for amming. Hensikten er å tilrettelegge forholdene for amming og øke bindingen mellom mor og barn. Hos nyfødte som trenger medisinsk behandling, kan dette målet av praktiske grunner ikke alltid komme i første rekke. Dette gjelder også nyfødte med behov for lysbehandling. For barn som er med i denne konkrete forsøksstudien, blir de tidene barnet ligger under lyskassen eller oppholder seg utenfor den, bedre kontrollert. Man kan altså ikke ta barnet vekk fra lyskassen uten videre, men behovet må vurderes individuelt for eksempel hvis barnet gråter og tydelig trenger en pause. Imidlertid vil de barna som inngår i prosjektet, få totalt flere og dessuten helt systematiske lysfrie perioder enn det som nå er rutinen når lyskasser blir brukt. Under lyskassen må barnet som før nevnt, ha øyebeskyttelse, med det ubehag og de ulemper dette måtte medføre.

Som nevnt, er lampens irradians på barnet avhengig av barnets avstand til lampen og også hvor mange og hvilken type lysrør som er i bruk. Det er tilpasset lampeutstyr til bruk i forsøkene. Irradiansen kan avpasses ved at ulike antall

lamper er tent, og ved at lysspredningen modifieres med å henge opp laken eller papir i lysfeltet. Det som i forsøkene betegnes som «lav» irradians, er ikke lavere enn den som er i bruk rutinemessig ved flere sykehus (Christensen m.fl. 1992a). Forsøksbehandlingen krever samme antall blodprøver som ved konvensjonell behandling. Det vil bli tatt noe mer blod enn ved rutineprøvene, dog ikke på noen annen måte. Disse blodprøvene vil bli tatt med bestemte intervaller.

Etiske aspekter ved forsøksbehandlingen

Dette prosjektet er støttet av Norges forskningsråd og er godkjent av Etisk komité i helseregion IV. Alle behandlingsvarianter som skal utprøves, har vært eller er i bruk, om enn ikke systematisk og ikke nødvendigvis i Norge. Selv irradiansverdien som er betegnet som «lav» i vårt studium, er i et område som brukes rutinemessig ved norske sykehus. Man kan derfor ikke hevde at den er inadekvat sammenlignet med standard behandling. Vi tilfører altså ingen nye behandlingsformer, men vi tar i bruk enkelte som aldri i særlig grad har vært praktisert på tross av forskeres anbefalinger, som for eksempel systematisk fraksjonert behandling eller bruk av blå-grønt lys (Jählig m.fl. 1993, Donzelli m.fl. 1995). Blodprøvetaking blir foretatt av disse barna uansett om de er med i konvensjonell- eller forsøksbehandling, og det lille ekstra volum påfører ikke barnet mer ubehag. Derimot kan det drøftes etisk at blodprøvene blir oppbevart for en for øyeblikket ukjent periode (Søvik 1995). Mange opplysninger knyttet til forsøkspersonen vil bli gitt og oppbevart forskriftsmessig ved en helseinstitusjon (Statens strålevern, Avdeling Strålemedisin).

Som ved andre forsøksbehandlinger, knytter det seg generelle etiske problemstillinger til det å benytte barn, særlig nyfødte, i forskning. Foreldrene til forsøkspersonene må gi sitt informerte samtykke til å la sine barn være med i studien. Spesielt er det som tidligere nevnt et tankekors å avkreve informert samtykke av foreldre i en kanskje vanskelig situasjon like etter en fødsel. Denne problemstillingen vil man måtte leve med fordi det er umulig å utsette avgjørelsen fordi barnet er behandlingstrengende. Spørsmålet til foreldrene blir ikke om den nyfødte skal ha behandling eller ikke, men hvilken form for lysutstyr som vil bli brukt.

Det er funnet utstyr med svært forskjellig teknisk utforming ved norske sykehus (Christensen m.fl. 1992a). Vi går ut fra at lege, jordmor eller sykepleier velger hvilket utstyr som skal brukes i det enkelte tilfelle uten at foreldrene involveres i valget i tilfellet konvensjonell behandling. Denne siden av saken blir derfor ikke svært forskjellig når man sammenligner konvensjonell behandling og forsøksbehandling.

Behandlingen kommer til å bli avsluttet når bilirubinnivået er redusert til forsvarlige nivåer uansett. Ved eventuelle komplikasjoner eller ved behov for annen eller supplerende behandling, vil dette bli løst på samme måte uansett om barnet deltar i forsøket eller ikke.

Forsøksbehandlingen ligger så nær den konvensjonelle, at risikoen med den er minimal sammenlignet med den fra før svært begrensede risikoen som er knyttet til vanlig gjennomføring av lysbehandling med tilhørende prøvetaking etc.

Ved en konsekvensetisk analyse kan man konkludere med stor nytteverdi av å gjennomføre forskningsprosjektet blant annet av tre grunner: Selve forsøket vil føre til at ingen nyfødte får mindre effektiv behandling enn konvensjonell behandling bedømt fra litteraturen. Resultatene fra forsøket kan føre til forbedret behandling av en stor gruppe nyfødte (ca. 2500 barn i Norge hvert år) ved at behandlingstiden kan kortes ned slik at kontakten med foreldre og omgivelser blir mer naturlig. Det er dessuten en teoretisk mulighet for at bruk av blå-grønt lys kan være mer skånsomt i forhold til biologiske skadevirkninger enn rent blått lys, og at mulighetene for bivirkninger dermed er mindre.

Konklusjon

Det beskrevne prosjektet «Optimalisering av fototerapi av nyfødte med hyperbilirubinemi» har en høy forskningsberettigelse; det er store variasjoner mellom anbefalt og praktisert behandling, det er en stor gruppe barn som er affektert av lysbehandling, og forskningen kan ikke like godt gjennomføres på voksne forsøkspersoner eller med forsøksdyr. Studien kan karakteriseres som terapeutisk forskning. Den er av direkte nytte for det enkelte barn som mottar en behandling som, hvis forskjellig fra den konvensjonelle behandlingen, sannsynligvis er bedre. Risikoen ved forsøksbehandlingen er minimal i likhet med den konvensjonelle.

Derimot er det, som diskutert i kapittelet «Ethiske problemer med informert samtykke», en del problemer som knytter seg til det informerte samtykke når forskningen gjelder barn, spesielt nyfødte. Dette må det tas hensyn til på beste måte, og det er derfor viktig at utforming av skriftlig, såvel som muntlig informasjon til foreldrene blir så god som mulig.

Prosjektet reiser i alt få og lite alvorlige etiske problemer, og den etiske komité som vurderte forsøksprotokollen hadde heller ingen innvendinger. På denne måten kan prosjektet sies å holde seg innenfor hva som er tillatt i følge norsk lovgivning og de anvendte retningslinjer.

Generelt er det et problem for de etiske betraktningene at det er mangel på konkrete, oppdaterte retningslinjer i Norge i samsvar med landets lovgivning. Det er 15 år siden NAVF utga sine «Etiske retningslinjer ved biomedisinsk forskning på barn». Der blir problemet konkretisert på følgende måte: «Etter norsk lov synes det klart at man ikke på andres vegne kan gi tillatelse til inngrep som medfører en reell risiko for fysisk eller psykisk skade, og loven pålegger heller ingen borger å løpe en slik risiko på andres vegne under forhold som er relevant for forskningssituasjonen.»

Det synes imidlertid klart at forskning, også på barn, har sin berettigelse ut fra sin nødvendighet. Utførelsen av forskningen bør sette store krav til den enkelte forskers og de etiske komiteers ansvarlighet.

Takk

Vi ønsker å takke professor Dag Bratlid ved NTNU for råd og veiledning om klinisk bruk av lysbehandling og lagdommer Vincent Galtung for juridisk veiledning.

Litteratur

- British Paediatric Association. 1992. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. *Bull Med Eth* 80:13-20.
- Christensen, T., Amundsen, I., Kinn, G., Kjeldstad, B. 1992a. Terapienheter og belyningsforhold ved lysbehandling av nyfødte med hyperbilirubinemi. SIS-rapport, Statens institutt for strålehygiene, Østerås, 1992:2.
- Christensen, T., Hodt, S., Jacobsen, PL, Reitan, JB. 1992b. Mor-barn interaksjon og sykehusforhold ved fototerapi for neonatal hyperbilirubinemi. SIS arbeidsdokument, Statens institutt for strålehygiene, Østerås, 1992:3.
- Christensen, T., Reitan, JB. 1987. Fototerapi av hyperbilirubinemi hos nyfødte. SIS-rapport, Statens institutt for strålehygiene, Østerås, 1987:6.
- Committee on Bioethics. 1995. Informed Consent, Parental Permission, and Assent in Pediatric Practice. *Pediatrics*; 95:314-17.
- Council of Europe, Directorate of Legal Affairs, Strasbourg. 1994. Draft. Convention for the protection of Human Rights and the dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Bioethics Convention and Explanatory Report.
- Cremer, RJ, Perryman, PW, Richards, DH. 1958. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *The Lancet* 1: 1094-1097.

- Declaration of Helsinki. Amended by the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983.
- Donzelli, GP, Pratesi, S., Rapisardi, G., Agati, G., Fusi, F., Pratesi, R. 1995. 1-day phototherapy of neonatal jaundice with blue-green lamp. *The Lancet* 346:184-185.
- Editorial. 1995. Your baby is in a trial. *The Lancet* 345:805-06.
- Hansen, TW Ruud. 1996. Behandling av icterus hos nyfødte. Norske retningslinjer i internasjonalt perspektiv. *Tidsskr Nor Lægeforen* 27:3215-8.
- Helsinki-deklarasjonen. Revidert av 29. World Medical Association Assembly i Tokyo, Japan 1975. Oversatt til norsk av William D. Shepard og Erik Enger.
- Ingelfinger, FJ. 1972. Informed (but uneducated consent). *N Engl J Med*; 287:465-66.
- Jährig, K., Jährig, D., Meisel, P. (red.). 1993. Clinical issues. In: Phototherapy. Treating Neonatal Jaundice with Visible Light, Quintessenz-Verlags-GmbH, München, 89-156.
- Kennaway, DJ, Goble, FC, Stamp, GE. 1996. Factors influencing the development of melatonin rhythmicity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1525-32.
- Kjønstad, A. 1983. Krav om samtykke fra forsøksperson/pasient i medisinsk forskning. *Lov og Rett*:403-431.
- Kragh, H., Pedersen, SA. 1991. Videnskabsteoriens aktualitet. I: Naturvidenskabens teori. En indføring i naturvidenskabernes og teknologiens filosofiske problemer: 303-351. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck.
- Levene, M., Wright, I., Griffiths, G. 1996. Is informed consent in neonatal randomised controlled trials ritual? *The Lancet* 347:475.
- Markestad, T. 1992. Sleeping position and crib death in Norway. *Tidsskr Nor Lægeforen* 11: 1427-9.
- Mjølhus, K. 1994. Juridiske spørsmål ved forskning på mennesker. I: Forskning på mennesker. Lover, regler og retningslinjer. Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin. Oslo/Tromsø, 16-20.
- Newman, TB, Maisels, MJ. 1992. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 89:809-18.
- Riis, P. 1985. Medicinsk videnskabsetik. I: Andersen, D., Mabeck, CE, Riis, P. (red.). *Medicinsk Etik*:556-579. København: FADL's Forlag.
- Rognum, TO. 1997. Bruken av forskningsmidler. *Aftenposten* 15.11.97.
- Rossel, P. 1985. Det informerede samtykke. I: Andersen, D., Mabeck, CE, Riis, P. (red.). *Medicinsk Etik*: 252-262. København: FADL's Forlag.
- Søvik, O. 1975. Ethiske problemer ved klinisk forskning i barneavdelinger. *Tidsskr Nor Lægeforen* 22: 1197-1200.

- Søvik, O. 1993. Ethiske retningslinjer for medisinsk forskning som omfatter barn. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 113:2726-7.
- Søvik, O. 1995. Metabolsk sykdom - screening av nyfødte. *Tidsskr Nor Lægeforen*; 115:582-3.
- Tan, KL. 1982. The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 16: 670-674.
- Utvalget for forskningsetikk, Rådet for medisinsk forskning. *Pediatrisk forskningsetikk. Ethiske retningslinjer ved biomedisinsk forskning på barn*. Norges Almenvitenskapelige forskningsråd, Oslo, 1983.