

# Det informerede samtykke i klinisk forskning kan forbedres

Sarah Wadmann

## STATUSARTIKEL

Det Nationale Institut for Kommuner og Regioners Analyse og Forskning, KORA

Ugeskr Læger  
2016;178:V03160192

Informeret samtykke i klinisk forskning er en juridisk og etisk pligt for sundhedsprofessionelle. I flere studier peges der imidlertid på, at en del patienter ikke sætter sig ind i den information, de får udleveret. De læser ikke materialet, og på mange vigtige parametre ved de ikke, hvad de går ind til. Patienterne deltager i fuld tilid til, at de sundhedsprofessionelle passer på dem og er i stedet optaget af mere praktiske ting, såsom om forløbet kan passe ind i deres hverdag.

I denne artikel opsummeres hovedpointer i nyere studier af informeret samtykke i klinisk forskning, det diskuteres, hvilke udfordringer det kan medføre for sundhedsprofessionelle, og der peges på tiltag, der kan overvejes for at imødegå konflikten mellem de sundhedsprofessionelles forpligtelse til at levere og patienternes lyst til at modtage deltagerinformationen.

## SUNDHEDSPROFESSIONELLE HAR PLIGT TIL AT INDHENTE INFORMERET SAMTYKKE

Informeret samtykke i klinisk forskning diskuteres ofte som en juridisk og moralsk pligt for sundhedsprofessionelle. I retningslinjer fra The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) [1] er informeret samtykke defineret som: »En beslutning om forskningsdeltagelse, der træffes af et kompetent individ, som har modtaget den nødvendige information, forstået informationen og efter at have overvejet informationen er nået til en beslutning uden at have været udsat for tvang, utilbørlig indflydelse, overtalelse eller trusler« (forfatterens oversættelse).

I den danske bekendtgørelse om information og samtykke i sundhedsvidenskabelig forskning hedder det i § 6 og § 8, at forsøgspersoner »skal informeres skriftlig og mundtligt om et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekts indhold, forudsigelige risici og fordele forinden afgivelse af samtykke«, og at den skriftlige deltagerinformation skal »angive forsøgspersonens rettigheder ved at oplyse om, at deltagelse i forskningsprojektet er frivillig«, og at forsøgspersonen til enhver tid kan »trække et samtykke til deltagelse tilbage« [2]. Patienter må altså ikke presses til at deltage i kliniske forsøg eller rådes til at deltage på *falske forudsætninger*. De skal modtage *neutral og fyldestgørende information* på en måde, der sikrer, at de forstår, hvad forsøget går ud på og indebærer for dem som forsøgsdeltagere. På

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Informeret samtykke i klinisk forskning er en lovfæstet ret for patienter og en pligt for sundhedsprofessionelle.
- ▶ En del patienter læser og forstår ikke deltagerinformationen.
- ▶ I denne artikel gives der forslag til, hvordan sundhedsprofessionelle kan udvikle den skriftlige og mundtlige deltagerinformation.

den måde ønsker man at sikre, at forsøgsdeltagelse er *frivillig* og baseret på *informerede valg*. Det skal med andre ord sikre forsøgsdeltageres selvbestemmelsesret, deres *autonomi*.

Men informeret samtykke er ikke blot en lovfæstet ret og en moralsk pligt. Det er også en praksis, som sundhedsprofessionelle skal håndtere i det daglige arbejde. Stadig flere studier viser, at praksis forholder sig anderledes end de etiske principper foreskriver. I studierne påpeges det, at patienter ikke nødvendigvis læser eller forstår deltagerinformation, og at deres beslutninger om forsøgsdeltagelse hviler på flere og andre forhold, end der beskrives i deltagerinformationen.

## MANGLENDE FORSTÅELSE AF DELTAGERINFORMATION

Selvom samtykkeprocedurerne er fulgt, og patienterne bekræfter, at de har modtaget deltagerinformation, viser studier på tværs af lande og patientgrupper, at en betydelig del af deltagerne har begrænset forståelse af de kliniske forsøg, de har sagt ja til at deltage i [3-7]. I en nyligt publiceret metaanalyse, hvor man har samlet resultater fra 103 studier, indikeres det, at omkring tre ud af fire deltagere havde forstået *formålet* med det studie, de havde sagt ja til at deltage i (69,6%; 95% konfidens-interval (KI): 63,5-75,1), at deltagelsen var *frivillig* (74,7%; 95% KI: 67,9-80,5), at de til enhver tid kunne *trække sig ud* (75,8%, 95% KI: 70,6-80,3) samt de *fordele*, der kunne være knyttet til deltagelse (74,0%, 95% KI: 65,0-81,3) [8]. Analysen viser dog også, at kun omkring halvdelen havde forstået, at behandlingen var *randomiseret* (52,1%, 95% KI: 41,3-62,7), at de kunne modtage *placebo* i de studier, hvor det var tilfældet (53,3%, 95% KI: 38,4-67,6), eller

kunne nævne minimum én potentiel risiko eller bivirkning ved interventionen (54,9%, 95% KI: 43,3-65,0) [8]. Disse gennemsnitstestimer må tages med forbehold, eftersom de dækker over betydelige forskelle i resultater fra de enkelte studier. Blandt andet havde signifikant færre patienter fra lavindkomstlande forstået forhold såsom randomisering og frivillighed end patienter fra mellem- og højindkomstlande. Nordiske studier viser dog, at fænomenet også findes her [9, 10]. En svensk spørgeskemaundersøgelse med 325 kræftpatienter (responsrate: 87%) har eksempelvis vist, at mens over 80% viste forståelse for aspekter såsom frivillighed, randomisering og muligheden for at trække sit samtykke tilbage, viste mere end halvdelen mangelfuld forståelse af risici forbundet med deltagelsen, og at der var tale om eksperimentel behandling [11]. Graden af forståelse varierer også med uddannelsesniveau og helbredstilstand. Jo lavere uddannelsesniveau forsøgsdeltagere har, desto større er sandsynligheden for, at de har mangelfuld forståelse af principper som placebo, randomisering og mulighed for at trække sig fra igangværende forsøg [8]. Blandt patienter med kritisk sygdom eller akut behandlingsbehov ses der generelt større sandsynlighed for mangelfuld forståelse blandt andet af forsøgsrisici og placebokontrol [5, 8]. En svag ved studierne er, at der ikke skelnes mellem forskellige forsøgsdesign. Eksempelvis kan samtykkesituationen tænkes at variere, afhængigt af om der eksisterer alternative behandlingsmuligheder for den givne patientgruppe, og om interventionen er irreversibel (f.eks. kirurgiske indgreb).

Når formelle forskrifter om informeret samtykke er fulgt, hvorfor ses så en situation, hvor en betydelig del af de patienter, som siger ja til at deltage i medicinske forsøg, har begrænset forståelse af helt centrale aspekter ved forsøgene?

En del af forklaringen kan findes i, at mange patienter ikke læser deltagerinformationen [5, 12-15]. I en større spansk spørgeskemaundersøgelse angav lidt mere end hver fjerde, at de ikke havde læst deltagerinformationen [5]. Og i et norsk studie, hvor man undersøgte betydningen af en sprogrevison på lungekræftpatienters forståelse af skriftlig deltagerinformation, måtte det konkluderes, at den ønskede effekt udeblev, fordi halvdelen af patienterne slet ikke havde læst informationen [16]. Det kan skabe udfordringer, når sundhedsprofessionelle af og til må kæmpe med at få patienter til at forholde sig til deltagerinformation, før de siger ja til forsøgsdeltagelse [10].

### BESLUTNINGER OM FØRSØGSDELTAGELSE

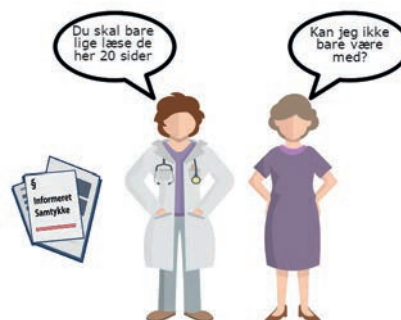
Flere studier viser, at det ofte er praktiske frem for medicinske forhold, der er vigtige for patienterne, når de afgør, om de vil deltage i et forsøg. Eksempelvis kan det være vigtigt for dem at vide, hvor mange undersøgelser

og kontrolbesøg, de skal gennemgå, hvor det foregår, hvem de skal have kontakt med, om det kræver indlæggelse eller indebærer smerter, og hvorvidt de kan få transport og tilpasse undersøgelsestidspunkter til arbejde og andre aktiviteter [15, 16]. Information om forsøgsdesign, finansiering, datatilgængelighed og risici, der typisk anses som vigtige *etiske* forhold for patienter at overveje, forventer en del patienter derimod, at forskningspersonalet har taget stilling til på deres vegne [15, 16]. På den måde gør de spørgsmålet om information og uafhængige valg til et spørgsmål om *tillid* **Figur 1** [3].

Det er altså ikke så meget den skriftlige deltagerinformation i sig selv, som ser ud til at være vigtig, men hele den situation, som patienterne befinder sig i, når de skal tage beslutninger om forsøgsdeltagelse. I en række studier blandt patienter med kronisk sygdom indikeres det også, at patienter vælger forsøgsdeltagelse til, fordi de har forventninger om, at deres helbred kontrolleres bedre i forsøgsregi, og fordi relationen til forskningspersonalet gør dem tryggere, end de føler sig i konventionel behandling [15, 17, 18]. I disse studier har man undersøgt samtykkesituationer i forsøg med behandling, som havde til formål at forbedre et eksisterende behandlingsregime eller udvikle en ny behandling til patientgrupper, hvor behandlingsmulighederne var »udtømte«. Det tyder på, at for nogle patientgrupper og forsøgstyper handler beslutningen om forsøgsdeltagelse ikke så meget om forsøget, men snarere om relationen til de sundhedsprofessionelle og forskningsklinikken. På den baggrund er det måske ikke mærkværdigt, at en del patienter ikke oplever behov for lang betænkningstid eller ikke bekymrer sig om at læse deltagerinformationen. For nogle patienter kan ønsket om at forblive i forsøgsregi blive så stærkt, at det kan sætte sundhedsprofessionelle i vanskelige situationer.

 **FIGUR 1**

Sundhedspersonalet kæmper ofte med at få patienterne til at interessere sig for informationerne om kliniske forsøg, mens patienterne kæmper for at få lov at deltage uden at skulle sætte sig ind i de kliniske detaljer.





TABEL 1

## Samtykkekrav [20].

Historisk blev samtykkekrav i USA udviklet som en måde for virksomheder at håndtere spørgsmål om erstatningsansvar på ved medicinsk forskning. Efter stærkt kritiserede medicinske eksperimenter bl.a. under 2. verdenskrig blev informeret samtykke siden reformuleret som et etisk krav i internationale retningslinjer for medicinsk forskning.

Eksempelvis kan de opleve, at patienter presser på for at blive inkluderet i nye forsøg, selvom de sundhedsprofessionelle finder det mere rigtigt at lade disse patienter overgå til konventionel behandling [10].

**HVEM BESKYTTES AF INFORMERET SAMTYKKE?**

I lyset af de empiriske studier, som viser, at informeret samtykke ikke altid virker efter hensigten, foreslår nogle forskere, at den stadige udbredelse af samtykke-regler og -dokumenter kan skyldes, at de tjener til, at videnskabsetiske komitéer, forskere og virksomheder kan vise omverdenen, at de er ansvarlige [3, 19]. De tolker det altså, som om informeret samtykke beskytter dem, der *udfører og regulerer* forskningen mod udefrakommende kritik, mens det ikke altid er klart, hvordan det beskytter *patienterne* (Tabel 1).

Pointen er ikke, at vi skal rulle historien tilbage og lade patienter indgå i medicinske forsøg, uanset om de er vidende om det eller ej. Men når man i reguleringen af kliniske forsøg fokuserer snævert på informeret samtykke som et bærende etisk princip, indebærer det en risiko for at gøre »den etiske opgave« til et spørgsmål om at konstatere afvigelser fra fastlagte procedurer snarere end at forholde sig til forskningens indhold, hvilke formål den tjener, hvilke vilkår den produceres under og med hvilke mulige konsekvenser.

**HVAD KAN DE SUNDHEDSPROFESSIONELLE GØRE?**

Samtykkedokumenterne bør for det første reduceres i længde og gøres mere læsevenlige. I amerikanske studier har man fundet, at skriftlige deltagerinformationer typisk er så lange og sprogligt avancerede, at det kræver 11-16 års skolegang at kunne læse dem [21, 22]. En dansk analyse af 30 skriftlige deltagerinformationer, der blev behandlet af Den Regionale Videnskabs-etiske Komité i Region Sjælland 2012-2013, viste stor spredning i længden [2-16 sider] og ganske høje lixtal [23]. Lix er et indeks, der angiver, hvor vanskelig en tekst er at læse. Deltagerinformationerne i Region Sjælland havde en lix på 41-54 svarende til en svær eller populærvidenskabelig tekst eller faglitteratur. En lav lix er dog ikke i sig selv en garanti for bedre forståelse [24]. Derfor kan det være en god idé på forhånd at teste deltagerinformationer blandt personer, som ligner for-

søgsdeltagerne mht. blandt andet alder og uddannelsesniveau [25].

For det andet kan den mundtlige kommunikation mellem deltagere og forskningspersonale udvikles. I systematiske review af interventioner til forbedring af forsøgsdeltageres forståelse af deltagerinformation peges der på, at ændringer i samtykkedokumenter er mest effektive, når de kobles med længerevarende, mundtlige samtaler [26, 27]. Reviewene viser også, at mundtlig dialog er mere effektiv end kommunikation gennem video eller andre medier [8]. Der påhviler altså forskningspersonalet et stort ansvar for at tale med forsøgsdeltagerne om den forskning, de deltager i. På baggrund af detaljeret analyse af videooptagede rekrutteringssamtaler ved kliniske forsøg konkluderes det i et engelsk studie, at patientledet (frem for forskerledet) samtale giver størst mulighed for forståelse af kliniske forsøg [28]. Derfor anbefales det i studiet, at personalet opmuntrer patienter til at deltage aktivt i samtalen ved at stille åbne spørgsmål, give plads til pauser i samtalen og aktivt opmuntre patienterne til at fortsætte eller uddybe deres udtalelser.

For det tredje kan man anskue deltagerinformation ikke blot som en rutine, der skal klares inden forsøgsstart, men som en løbende kommunikation, hvor forskningspersonalet aktivt forklarer om forsøget undervejs i forskningsprocessen. På den måde ville der kontinuerligt kunne diskuteres eksempelvis bivirkningsrisici og patienters behov for også at se andre behandlere.

**SUMMARY**

Sarah Wadmann:

Clinical trial informed consent information for participants can be improved

Ugeskr Læger 2016;178:Vo3160192

Informed consent has been a legal right for patients participating in clinical research and an obligation for health professionals for a long time. A growing body of literature suggests that a considerable share of research participants do not read or understand the information they are given, or do not base their decisions on trial participation on the information. This article points out the challenges for health professionals arising from this situation and offers suggestions for how professionals can deal with the challenges.

**KORRESPONDANCE:** Sarah Wadmann. E-mail: sawa@kora.dk

**ANTAGET:** 25. maj 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 8. august 2016

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR**

1. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) & World Health Organization (WHO). International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. CIOMS, 2002.
2. Bekendtgørelse om information og samtykke til deltagelse i sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter samt om anmeldelse af og tilsyn med sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter. BEK nr 1149 af 30/09/2013. Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2013.

3. Armstrong N, Dixon-Woods M, Thomas A et al. Do informed consent documents for cancer trials do what they should? *Sociol Health Illn* 2012;34:1230-45.
4. Behrendt C, Golz T, Roesler C et al. What do our patients understand about their trial participation? *J Med Ethics* 2011;37:74-80.
5. Hereu P, Perez E, Fuentes I et al. Consent in clinical trials: what do patients know? *Contemp Clin Trials* 2010;31:443-6.
6. Koh J, Goh E, Yu K et al. Discrepancy between participants' understanding and desire to know in informed consent: are they informed about what they really want to know? *J Med Ethics* 2012;38:102-6.
7. Sanchini V, Reni M, Calori G et al. Informed consent as an ethical requirement in clinical trials: an old, but still unresolved issue. *J Med Ethics* 2014;40:269-75.
8. Tam NT, Huy NT, Thoa LTB et al. Participants' understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2015;93:186-98.
9. Lynoe N, Sandlund M, Dahlqvist G et al. Informed consent: study of quality of information given to participants in a clinical trial. *BMJ* 1991;303:610-3.
10. Wadmann S, Hoeyer K. Beyond the "therapeutic misconception": research, care and moral friction. *BioSocieties* 2014;9:3-23.
11. Bergenmar M, Molin C, Wilking N et al. Knowledge and understanding among cancer patients consenting to participate in clinical trials. *Eur J Cancer* 2008;44:2627-33.
12. Busby H. Consent, trust and ethics: reflections on the findings of an interview based study with people donating blood for genetic research within NHS. *Clin Ethics* 2006;1:211-5.
13. Felt U, Bister MD, Strassnig M et al. Refusing the information paradigm: informed consent, medical research, and patient participation. *Health* 2009;13:87-106.
14. Hoeyer K. "Science is really needed - that's all I know": informed consent and the non-verbal practices of collecting blood for genetic research in Sweden. *New Genet Soc* 2003;22:229-44.
15. Wadmann S. Informeret samtykke i kliniske forsøg: teknikaliteter, tillid og tætte relationer. *Etik i Praksis* 2013;7:31-46.
16. Sand K, Loge JH, Berger O et al. Lung cancer patients' perceptions of informed consent documents. *Patient Educ Couns* 2008;73:313-7.
17. Will CM. Mutual benefit, added value? *J Cult Econ* 2011;4:11-25.
18. Zvonareva O, Engel N, Martsevich S et al. International clinical trials, cardiovascular disease and treatment options in the Russian Federation: research and treatment in practice. *Soc Sci Med* 2015;128:255-62.
19. Hogle LF. Concepts of risk in nanomedicine. *J Law Med Ethics* 2012; 40:809-22.
20. Hoeyer K, Hogle LF. Informed consent: the politics of intent and practice in medical research ethics. *Annu Rev Anthropol* 2014;43:347-62.
21. Sharp SM. Consent documents for oncology trials: does anybody read these things? *Am J Clin Oncol* 2004;27:570-5.
22. Grossman SA. Are informed consent forms that describe clinical oncology research protocols readable by most patients and their families? *J Clin Oncol* 1994;12:2211-5.
23. Stigsgaard S. En undersøgelse af skriftlig deltagerinformation i danske lægemiddelforsøg: et mixed method studie [speciale]. Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, 2013.
24. Joffe S, Cook EF, Cleary PD et al. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1772-7.
25. Oglloff JR, Otto RK. Are research participants truly informed? *Ethics Behav* 1991;1:239-52.
26. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 2004;292:1593-601.
27. Nishimura A, Carey J, Erwin PJ et al. Improving understanding in the research informed consent process: a systematic review of 54 interventions tested in randomized control trials. *BMC Med Ethics* 2013; 14:28.
28. Wade J, Donovan JL, Lane JA et al. It's not just what you say, it's also how you say it: opening the "black box" of informed consent appointments in randomized controlled trials. *Soc Sci Med* 2009;68:2018-28.