

Informerat samtycke och placeboeffekt vid kliniska, randomiserade studier

Gunnel Elander

Göran Hermerén

Det finns när det gäller medicinsk vård och forskning generellt tre uppgifter som alla är angelägna; 1) att man informerar patienter och inhämtar deras samtycke enligt Helsingforsdeklarationens principer, 2) att man randomiserar patienter vid kliniska studier enligt gängse vetenskapliga krav och 3) att man maximalt utnyttjar placeboeffekten. I denna uppsats diskuteras om, och i så fall i vilken utsträckning det går att förena dessa mål i olika situationer.

Gunnel Elander är lektor vid Enheten för vårdforskning vid Medicinska fakulteten i Lund och Göran Hermerén professor vid Enheten för medicinsk etik vid samma fakultet.

Patienter behandlas vanligen av läkare som enbart sysslar med klinisk verksamhet. Ibland är situationen emellertid annorlunda, nämligen där läkare har en dubbel roll, dels som behandlande läkare och dels som forskare. En fråga är då om de patienter som behandlas och samtidigt är föremål för forskning, såsom vid randomiserade studier, får en annorlunda information än de patienter som behandlas i en vanlig klinisk situation. En annan fråga är om, och i så fall hur, olika typer av information påverkar placeboeffekten. Denna uppsats avser att belysa dessa frågeställningar.

Informerat, frivilligt samtycke

I Helsingforsdeklarationens paragraf 9 anges villkor för patienters medverkan i forskning. Patienter skall bl a informeras om syftet med studien, de metoder som används, förväntade effekter och eventuella biverkningar (1). Informationen till patienterna skall vara så omfattande och förmedlas på ett sådant sätt att patienten förstår och kan fatta självständiga beslut om medverkan.

Frivilligheten i medverkan bör också betonas så att patienter känner sig fria att avstå från medverkan utan att frukta att vården i så fall förändras.

Uppläggning av randomiserade studier

Det vanligaste sättet att pröva nya behandlingar är genom randomiserade dubbel-blind försök, där patienter delas in i en eller flera grupper på ett sådant sätt att det är slumpen som avgör i vilken grupp patienten hamnar. Varken läkare eller patient vet vilken behandling patienten erhåller. Till den ena gruppens patienter ges det nya preparatet medan patienter i den andra gruppen får standardbehandling eller placebo. Ett etiskt krav för att randomiserade studier skall få utföras är att nollhypotes föreligger (2) dvs att det inte finns vetenskapligt säkerställt skäl att anta att behandling A är bättre än behandling B eller att det finns en behandling C som är bättre än både A och B.

Om patienten informeras enligt de krav som Helsingforsdeklarationen ställer medför detta att de får veta a) att det råder osäkerhet om vilken behandling som är den bästa och b) att det är slumpen som avger vilken behandling (preparat) de kommer att få. De bör vidare få denna information innan de tar ställning till om de skall medverka.

Effekter av placebo och nocebo

Placeboeffekt kan uppnås i olika medicinska och psykologiska sammanhang vid såväl undersökning som behandling (3). Under 1950-60 talen genomfördes ett

Informationen till patienterna skall vara så omfattande och förmedlas på ett sådant sätt att patienten förstår och kan fatta självständiga beslut om medverkan

Placeboeffekten är så stark att den ibland kan överstiga effekten av en farmakologisk aktiv substans

stort antal studier som visade att placebo har effekt vid en rad tillstånd såsom huvudvärk, magsmärtor, infektioner, m m.

Från 1977-80 publicerades 31 studier där patienter hade randomiserats till behandling med läkemedlet cimetidin respektive placebo. Resultaten visade att läkningsfrekvensen i cimetidingruppen var 76% jämfört med 48% i placebogruppen. Eftersom placebo måste antas ha inverkat även vid cimetidinbehandlingen, blir realeffekten av läkemedlet i dessa studier 28% (4).

Placeboeffekten är så stark att den ibland kan överstiga effekten av en farmakologisk aktiv substans. I en studie gavs ett antal patienter ipecacuanha (kräkmedel). De informerades därefter om att de skulle få ett motmedel mot illamående, men gavs på nytt kräkmedel. Illamåendet försvann och ventrikelperistaltiken, som bedömdes genom att en ballong som var kopplad till en manometer fördes ner i ventrikeln, återkom (5).

Tidigare teorier om att endast vissa personer är placeboresponders har visat sig vara felaktiga. Vem som helst kan under vissa betingelser reagera på placebo (6).

Noceboeffekt framkallas av negativa upplevelser och förväntningar (7). Det är t ex viktigt att patienter med smärta initialt får ett effektivt preparat. Om smärtlindringen inte fungerat vid första behandlingen finns risk för en negativ förväntan att den inte heller kommer att fungera vid senare tillfällen.

Det kan ibland finnas risk för att noceboeffekt förväxlas med ett ineffektivt farmakologiskt medel eller farmakologiska biverkningar.

Det är sannolikt så att många hälsopåverkande krafter, såväl positiva som negativa, har utgjorts av placebo-noceboeffekter. Numera anser man att dessa effekter uppkommer på olika sätt, genom betingning (8), förväntan (9), insöndring av endogena opiater (10) och kanske också genom psykoneuroimmunologi (11-12, 8).

Sammanfattning av ett antal studier har visat att läkaren spelar stor roll vid framkallande av placebo-noceboeffekt (13). Man har t ex kunnat visa att blodtrycket ökat i närvaro av läkare (14-15). Man kan också anta att denna "white coat hypertension" ibland feläk-

tigt behandlats med blodtryckssänkande medel (16).

I en experimentell studie av 100 patienter med förmodad streptokockinfektion, som behandlades med penicillin, kunde man visa att tillfrisknande och tillfredsställelse med behandlingen påverkades av behandlingssituationen och av läkarens beteende (17).

Åtskilliga studier har visat att placebo är en stark kraft som utnyttjas och bör utnyttjas i situationer där patienter behandlas. Läkaren kan ofta genom sin kunskap och auktoritet övertyga patienten om att den avsedda behandlingen är den bästa för just den patienten.

Placeboeffekten vid randomiserade studier

Frågan är om det informerade samtycke som Helsingforsdeklarationen kräver går att förena med optimalt utnyttjande av placeboeffekt vid randomiserade studier. I en teoretisk diskussion är det enligt vår mening, av olika skäl, inte möjligt att fullt ut förena dessa mål och vi skall nu försöka att konkretisera detta.

Vi utgår från en situation där ett traditionellt läkemedel skall prövas mot ett nytt medel i en dubbel-blind randomiserad studie. Läkaren måste informera patienten om att det finns flera möjliga läkemedel. Den informationen behöver inte skilja sig från den som föreligger i en vanlig behandlingssituation. Däremot måste läkaren (enligt Helsingforsdeklarationen) tala om att man inte vet vilket preparat som är bäst (enligt förutsättningen för studien), vilket teoretiskt sett kan minska placeboeffekten.

Läkaren måste också upplysa om att patienten, genom att ingå i studien, kommer att få ett av dessa preparat, och att varken läkaren eller patienten vet vilket preparat patienten kommer att få. Man kan alltså inte individualisera behandlingen och ge det man eventuellt tror är bäst för den aktuella patienten. Om försöket ingår i en multicenterstudie så finns även risk för att läkaren inte är helt positiv till medverkan.

Men sökande efter ny kunskap är viktig för framtida patienter, och den randomiserade studien kan vara enda sättet att avgöra vilken behandling som är effektivast. Det finns emellertid en risk att placeboeffekten vid behandling av patienter som ingår i randomiserade för-

Det finns en risk att placeboeffekten vid behandling av patienter som ingår i randomiserade försök minskas eller helt uteblir jämfört med patienter som behandlas utanför forskningssituationen

En svårighet är bortfallet, dvs den grupp patienter som vägrar att ingå i randomiserade försök

sök minskas eller helt uteblir jämfört med patienter som behandlas utanför forskningssituationen.

Denna problematik har, så vitt vi vet, inte diskuterats i litteraturen. Vad man diskuterat är etiska problem i samband med information till patienter som förväntas ingå i randomiserade studier. Detta har medfört att man skisserat olika typer av uppläggning av randomiserade studier.

Metodologiska problem i samband med randomiserade studier

Mycket kortfattat vill vi här beröra några metodologiska svårigheter i samband med randomiserade studier. För att minska det bortfall man får genom informationen till patienter som man vill skall ingå i dessa studier har flera modeller för informationen föreslagits, bl a av Zelen (18). Ett av dessa förslag innebär att man randomiserar patienter före informationen och bara informerar dem som tillhör experimentgruppen, dvs de som får den oprövade behandlingen. Kontrollgruppen och experimentgruppen är då inte jämförbara eftersom den oinformerade gruppen får behandling plus placebo medan den andra gruppen får behandling minus placebo (kanske t o m plus nocebo). Zelen's modell har kritiserats (19), men inte ur denna aspekt.

En annan svårighet är bortfallet, dvs den grupp patienter som vägrar att ingå i randomiserade försök. Det är viktigt att analysera denna grupp och försöka kartlägga orsaken till bortfallet. Utgörs denna grupp av "genomsnittspersoner" eller av en speciell grupp personer med de personliga egenskaper som förmodligen krävs för att avstå från medverkan i en studie som initieras av patientens läkare? Har detta i så fall någon betydelse med tanke på den behandling som undersöks och för de slutsatser man kan dra ur undersökningen?

Etiska överväganden vid randomiserade studier

Försättningen för att genomföra en randomiserad studie är att man inte vet vilken av två (eller flera) behandlingar som är bäst. Den information om studien som måste ges för att patienten skall kunna ta ställning till frivillig medverkan, kan, som tidigare nämnts, komma

i konflikt med maximalt utnyttjande av placeboeffekten. Vi är medvetna om att denna situation kan hantaras olika av olika läkare. Man kan t ex i vissa situationer säga att "detta är den för närvarande bästa medicinen mot Din sjukdom, men det är möjligt att det nya preparatet är ännu bättre. Vi vet emellertid inte om det är så, och syftet med undersökningen är att ta reda på detta. Om du medverkar i studien kommer Du att få ett av dessa preparat".

Denna typ av information är emellertid inte möjlig i de fall placebo är kontrollpreparatet. Dessutom lottas patienten till ett av behandlingsalternativen, vilket också måste ingå i informationen. Många studier är vidare dubbelblinda vilket innebär att läkaren då också måste informera patienten om att han inte vet vilket preparat som den aktuella patienten kommer att få. I vissa fall, t ex i undersökningar med cross-over design, kan man dock utlova ett annat preparat i ett senare skede av behandlingen.

Om man emellertid följer de regler som finns för information vid medverkan i randomiserade, dubbelblinda kliniska studier, så kan man inte bortse från att denna information är annorlunda än den man ger vid behandling i vanliga kliniska studier, och denna skillnad i information kan, enligt vår mening, ge upphov till etiska överväganden och problem.

För att försöka lösa dessa etiska problem är det nödvändigt att identifiera problemet, olika handlingsalternativ, vilka intressenterna är, på kort och på lång sikt, och vilka konflikterna är. Det är också nödvändigt att väga de olika inblandades intressen mot varandra. Man måste också klargöra vilka utgångspunkter man har, t ex utilitarism, jämlikhetsteorier eller rättigheter för den enskilde.

Ett sätt att illustrera de etiska problemen är att utgå från ett trestegs argument. För det första, för att kunna identifiera ett etiskt problem är det nödvändigt att klargöra vilka handlingsalternativ som finns och att identifiera de personer som berörs av de olika alternativen. Aktörerna och de berörda kan i vårt exempel vara:

- aktuella patienter som önskar bli friska så fort som möjligt till ett minimum av kostnader

För att försöka lösa de etiska problemen är det nödvändigt att identifiera problemet, olika handlingsalternativ, vilka intressenterna är, på kort och på lång sikt

- framtida patientersom vill ha den bästa, mest effektiva behandlingen (för att tillgodose deras intressen är randomiserade studier nödvändiga)
- forskare, som vill kunna beskriva, förklara och förutsäga effekten av det farmakologiska innehållet i olika läkemedel
- läkare som i första hand vill hjälpa sina patienter, antingen genom att bota dem, eller genom att minska deras lidande
- läkemedelsindustrin som vill pröva olika läkemedel för att hitta det mest effektiva med minst biverkningar (och här är randomiserade studier nödvändiga)
- politiker som vill att sjukvårdssystemet skall fungera så effektivt och kostnadsbesparande som möjligt
- anhängare m fl.

Om man känner till både kortsiktiga och långsiktiga intressen hos de som är inblandade, kan man identifiera olika intressekonflikter.

För det andra, för att lösa det etiska problemet är det nödvändigt att jämföra och väga olika intressen hos de personer som är inblandade. Utgångspunkter för detta måste redovisas öppet och på ett icke godtyckligt sätt. Man kan i detta arbete utgå från olika alternativ, t ex utilitarism, klassisk (20, 21) eller modern (22, 23) jämlikhetsteori (24) eller teori om rättigheter för de inblandade (25).

Om t ex preferens utilitarism används, kan man försvara att en liten nackdel för en patient vägs upp av en avsevärd fördel för framtida patienter. Även en avsevärd nackdel för nuvarande patienter kan motivera en mindre nackdel för framtida patienter, om dessa är tillräckligt många.

Men en slutsats dragen på utilitaristiska grunder kan ifrågasättas av en rättighetsteoretiker om denne menar att varje människa måste få bestämma och sätta gränser för vad som får göras med honom eller henne. Man kan alltså inte försvara att man utbyter fördelar och nackdelar mellan patienter, grupper av patienter eller generationer av patienter. Detta gäller i varje fall om rättighetsteorin innebär att en individ är berättigad att förbjuda andra att göra vissa saker mot honom eller henne, t ex att få vederbörande att medverka i forskningsprojekt utan informerat samtycke.

För det tredje: till slut måste man bestämma sig för vilka och vems intressen som väger tyngst i det aktuella fallet. Härvid är det också nödvändigt att klargöra hur vanlig en sjukdom är och hur allvarlig den är. Ju fler patienter som kommer att dra nytta av ett forskningsprojekt och ju större deras nytta är, desto vikti-

gare är det att ta reda på vilken behandling som är bäst. Om randomiserade studier är det enda sättet att få denna kunskap, så måste nackdelar för nuvarande patienter uppvägas av fördelar för framtida patienter, åtminstone om man är konsekvensetiker.

Motsatsen gäller ju också. Ju mindre antalet är av framtida patienter som kan dra nytta av forskningen, och ju mindre deras lidande är, desto mindre försvarbart är det att inte optimalt utnyttja placeboeffekten för nuvarande patienter.

Vid alla dessa tre steg ställs krav på kritisk granskning av beslutsunderlaget och på logisk stingens i argumenteringen. Denna metod att hantera etiska problem illustrerar därför också det komplicerade samspelet mellan kartläggning och tolkning av fakta, logik och värderingar i etisk analys och vid ställningstagande till etiska problem.

Sammanfattning

Helsingforsdeklarationen ställer krav på den information som skall förmedlas till patienter som ingår i forskning. Denna information skall bl a innehålla upplysningar om varför man gör den aktuella studien (osäkerhet om den bästa behandlingen) och med vilka metoder man utför den (randomisering).

Placeboeffekten maximeras genom att läkaren övertygar patienten om att den behandling som ges är den bästa man känner till och den bästa för den aktuella patienten (individualiserad och optimal behandling). I en teoretisk diskussion är dessa två uppgifter oförenliga. Ett intressant område för empirisk forskning vore att studera om så är fallet även i den praktiska, kliniska verkligheten. Hur hanterar läkare i praktiken detta dilemma, hur löser man informationsproblematiken, och hur uppfattar och förstår patienter informationen i de båda situationerna?

REFERENSER

1. Etiska deklarationer och riktlinjer för hälso- och sjukvården och det sociala området. Statens Medicinsk-Etiska Råd. Allmänna förlaget, Stockholm, 1990.
2. Levine R J: Ethics and regulation of clinical research. Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1986.
9. Evans F J: Expectancy, therapeutic instructions and the placebo response. In: White L, Tursky B, Schwartz G E eds: Theory, research and mechanisms. New York; The Guilford Press, 1985.
13. Hägg E: Om läkare som placebo. Socialmedicinsk tidskrift 1991;9-10:422-26
19. Kopelman L: Consent and randomized clinical trials; are there moral or design problems? J of Med and Philos. 1986;11:317-45

Fullständig litteraturlista kan erhållas från författarna.