

# Klinisk forskning med de mindste børn. En ujævn sti i nyt terræn. af Gorm Greisen – 25. september 2008

## Tak til Den Centrale Videnskabetiske Komite for 2008-hædersprisen

Etikkens to første grundsætninger er: 'ikke at gøre skade' og 'at gøre godt'. De grundsætninger er centrale for en læge, og de kan selvfølgelig ikke bare forliges.

Det kan de ikke, når det drejer sig om behandling af meget syge nyfødte børn eller børn, som aldrig kan blive raske. Det kan de heller ikke, når det drejer sig om forskning i nyfødte børns sygdomme og deres behandling. Jeg mener, at vi skal anerkende den videnskabetiske vanskelighed, og at vi som læger og som samfund skal bruge tid og kræfter på hele tiden at overveje, hvad der er det klogeste. Jeg mener altså ikke, at der er en 'sikker' zone.

### **Om respiratorbehandling og risiko for spastisk lammelse**

Min forskning har været en del i udviklingen af behandlingen af vejtrækningsbesvær hos for tidligt fødte børn på Rigshospitalet. Men forskningen haltede efter og kom mere til at tjene som forklaring end som vejledning. I begyndelsen af 1980'erne blev stadig mindre nyfødte børn behandlet med respirator. Derved fulgte vi den internationale udvikling. Det kunne ske, at de blodprøver, som blev taget i de første timer af respiratorbehandlingen, viste, at den var blevet stillet for alt for højt. Det skete som følge af en travl klinisk hverdag og en umoden teknik til ikke-invasiv overvågning af blodets indhold af kuldioxid. Det spillede også en rolle at vi dengang mente, at et lavt indhold af kuldioxid i blodet kunne nedsætte risikoen for hjerneblødning hos tidligt fødte børn. Dengang mente vi, at hjerneblødning var den vigtigste grund til, at tidligt fødte børn har en høj risiko for at vokse op med spastisk lammelse.

På det tidspunkt arbejdede jeg som forskningsassistent på Rigshospitalets Neonatalafdeling og havde tilpasset en metode til at måle hjernens blodgennemstrømning. Metoden brugte udvaskning af <sup>133</sup>Xenon. Det er en radioaktiv luftart. Metoden gav de første sikre resultater hos nyfødte børn. Selvom stråledosis var lav (0.2 mSv), kunne den kun anvendes i begrænset udstrækning. Mine resultater viste, at hjernens blodgennemstrømning altid var lav hos tidligt fødte børn, sammenlignet med voksne, og at den var særligt lav hos børn i respirator. Kuldioxid havde en normal effekt på blodgennemstrømningen. Det var egentlig overraskende, og det viste, at hjernens blodkar ikke var så umodne, som man havde troet. Men det betød på den anden side, at der var risiko for kritisk lav blodgennemstrømning i en situation, hvor blodets indhold af kuldioxid blev meget lavt.

Ved en efterundersøgelse i 18 måneders alder fandt vi, at 3 af de 7 børn, som havde haft den laveste kuldioxid, havde udviklet spastisk lammelse, mens det ikke var sket for de 14 børn, som vi undersøgte til sammenligning. Ved senere at bruge data fra det østdanske register for cerebral parese (spastisk lammelse) så vi, at risikoen for børn med gestationsalder under 31 uger var steget fra 8 % til 12 % i perioden 1979-86. I 1986 blev behandlingspolitikken for tidligt fødte børn ændret, så de så vidt muligt skulle trække vejret selv med hjælp fra en lille ventil. Risikoen i den efterfølgende periode faldt igen til 8 %. Det skyldtes, at der blev færre tidligt fødte børn med spastisk lammelse, som var behandlet på Rigshospitalet som nyfødte.

Man kunne tro, at ændringen i behandlingen skyldtes forskningen og en bedre forståelse af årsagerne til spastisk lammelse, men det var ikke tilfældet. Ændringen skete ret impulsivt og fulgte de tidlige erfaringer, kollegerne på børneafdelingen i Odense havde fået. Min første observation af sammenhængen mellem lav kuldioxid hos tidligt fødte børn og senere spastisk lammelse blev efterhånden bekræftet af international forskning og gradvist accepteret. Resultaterne fra CP-registret kom først 10 år senere.

### **Om risiko for kræft ved brugen af radioaktive sporstoffer**

I et forsøg på bedre at forstå den ny form for hjerneskade hos tidligt fødte børn fik jeg private fondsmidler og fik bygget en mobil scanner, så det blev muligt at lave billeder af blodgennemstrømningen i hjernen. Formålet var at måle specielt på de områder midt i hjernens hvide substans, som var mest udsat for skade. Billederne vi fik i 1991 var meget bedre end noget, man tidligere havde set. Scanneren var konstrueret, så stråledosis var så lille som muligt, men stråledosis var alligevel 25 gange højere (op til 5 mSv) end for den tidligere metode, som kun kunne måle en værdi for hjernen som helhed.

Der var i de år opmærksomhed på brugen af radioaktive sporstoffer hos de videnskabetiske komiteer, og jeg blev også involveret i en offentlig diskussion i avis og tv. Jeg måtte forsvare at udsætte nyfødte børn for forskning, som de ikke selv kan give tilsagn til og for at udsætte dem for en risiko for kræft. Risikoen var beregnet til 0.1 %. Projekterne vedrørte derfor kun børn med en særligt høj risiko for den hjerneskade, som var forskningens emne. Undersøgelsens resultat kunne i nogle tilfælde have værdi for det enkelte barn.

### **Forskningen kom for sent**

Sammenfattende kan man sige, at forskningen kom for sent, eller at ændringerne i behandling kom for tidligt eller ikke var stærkt nok forskningsbaserede. Heldigvis viste det sig, at det høje indhold af kuldioxid i blodet, som kan ses hos tidligt fødte børn, som trækker vejret selv, ikke har uventede bivirkninger. Først i de sidste år er der kommet store internationale randomiserede forsøg, som sammenligner respiratorbehandling med egen vejrtrækning hos tidligt fødte børn. Det første resultat er publiceret og viser måske en lille fordel for egen vejrtrækning.

### **Problemer med det ideelle samtykke**

Iltmangel er altid en trussel ved fødslen og fører til mange obstetriske indgreb. Men det er heldigvis sjældent, at barnet er svært påvirket. Man kan nu i høj grad forudsige alvorlige handicap og dermed evt. i samråd med forældrene fravælge livsbevarende behandling. Men egentlig behandling har manglet, og det var derfor en afgørende åbning, da nogle af de første magnetressonnans spektroskopiske målinger på patienter blev gjort med børn født med svær iltmangel i 1984. Det viste sig, at en stor del af hjerneskaden først sker sekundært – dvs. efter at hjernecellerne primært har fået deres stofskifte reetableret.

Mange forsøg med dyr og med børn blev udført for at udnytte dette terapeutiske 'vindue' til at bremse de mekanismer, som fører fra iltmangel til hjerneskade. Men det betød, at der skulle opnås samtykke fra forældre i ulykkelig og uventet situation inden for få timer. I et fælles europæisk arbejde var jeg med til at påvise store problemer med at opnå et godt samtykke, dvs. i praksis at opnå et samtykke uden problemer med forældrenes beslutningsevne, informationsniveau, forståelse, eller frivillighed. Desuden kan man stille spørgsmålstejn ved, om forældre kan give stedfortrædende samtykke for at nyfødt barn, de ikke kender endnu, og ved rimeligheden af at forældrene giver samtykke af altruistiske motiver. Men dels var læger i høj grad opmærksomme på problemerne, dels værdsatte forældrene i høj grad at blive spurgt. Jeg er således ikke selv i tvivl om, at det informerede samtykke har en stor værdi også ved forskning med nyfødte børn - også selvom det ikke bliver ideelt.

### **Hvor usikker skal man være for at kunne spørge om tilladelse til randomisering?**

Behandling med afkøling har nu vist sig moderat effektivt: Risikoen for død eller handicap i 18 måneders alder var reduceret fra 66 % til 50 % i en metaanalyse af 3 randomiserede kliniske forsøg. Det førte til forskellig praksis. Nogle mener, at der behøves mere sikker og detaljeret viden, bl.a. mere viden om de mekanismer, som påvirkes ved afkøling, og mere viden om effekten på længere sigt. Andre synes, at man som læge ikke længere kan være i 'equipoise', dvs. at det er ikke længere muligt at se en balance mellem fordele og ulemper, og at man derfor ikke kan spørge forældrene om samtykke til randomisering.

### **Om enkle, bekvemme sandheder**

Den beskyttende effekt af afkøling blev allerede påvist i nogle små kliniske forsøg og dyreforsøg for 50 år siden. Større og bedre kliniske forsøg nogle år senere viste imidlertid, at tidligt fødte børn som blev holdt med normal kropstemperatur i den første leve uge fik forbedret deres chancer for at overleve. Man tænkte ikke over, at de første forsøg vedrørte børn født til tiden, som alle havde været udsat for svær iltmangel, mens de senere forsøg vedrørte tidligt fødte børn, som sjældent havde været udsat for iltmangel. Således blev den videre udforskning og ikke mindst den kliniske brug af afkøling mange år forsinket.

WA Silverman var ansvarlig for et af de randomiserede forsøg, som viste, at tidligt fødte børn skal holdes varme. Han skrev en bog i 1980 'Retrolental fibroplasia: A modern parable' (<http://www.neonatology.org/classics/parable>). Her beskriver han bl.a., hvordan en epidemi af blindhed fulgte etableringen af intensiv behandling af tidligt fødte børn i 1940'erne. Om søgningen efter årsager og om det nationale amerikanske kliniske randomiserede forsøg, som

overbeviste alle om, at overdreven iltbehandling var årsagen. Om den epidemi af spastisk lammelse, som fulgte, da brugen af ilt til tidligt fødte børn blev ukritisk begrænset.

Silverman kunne i 2002 så konstatere, at hans egne resultater vedrørende at holde børn varme var blevet fortolket for bredt og dermed havde stoppet en ny og vigtig opdagelse. Han citerer Francis Bacon (1561-1626) om, hvordan vi som mennesker foretrækker den viden, som passer os bedst:

*'for as knowledges are now delivered there is a kind of contract of error between the deliverer and the receiver; for he that deliverth knowlegde prefers it in such a form that may be best believed; and not as best examined, and he that receiveth knowledge desireth rather present satisfaction than expectant enquiry'*

Vi vil gerne se klinisk forskning som en rationel proces, som leder os sikkert mod en bedre fremtid. Det er nemt at se videnskabsetikken og de videnskabsetiske komiteer som de linievogtere, som holder forskerne på rette vej. Men udviklingen af den kliniske praksis går ikke bare i stå, hvis vi er mere forsigtige med forskning. Den kliniske praksis bliver mindre rationelt begrundet og mere farlig. Så der er ikke nogen sikker langsom vej.

Videnskabsetik drejer sig også om at få den kliniske forskning til at løfte opgaven.