

KLAGANDEN

Karolinska Institutet
Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karolinska universitetssjukhuset, Solna
171 76 Stockholm

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Stockholm, avd 3, beslut den 16 mars 2005,
dnr 2005/193-31/3

SAKEN

Prövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen); En kartläggning av samband mellan livsstilsrelaterade faktorer samt metabola och endokrina faktorer och förekomst av oro, ångest, depression och utmattning hos tonåringar

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Projektet gäller två delstudier av tonårsdepressioner. En delstudie skall närmare kartlägga depressionssymtom men också studera eventuella samband mellan livsstilsrelaterade samt metabola och endokrina faktorer och förekomst av oro, ångest, depression och utmattning hos tonåringar. Projektet skall omfatta 100 patienter i åldrarna 15-17 år som söker hjälp vid mottagningar inom Barn- och ungdomspsykiatri (BUP) i Stockholm. Ungdomarna skall undersökas med olika enkät- och intervjuformulär, men också genom mätning av salivkortisol, samt blodprovstagning för olika hormoner och ämnesomsättningsvariabler (blodsocker och elektrolyter). Utfallsmåtten skall jämföras med liknande mätningar som genomförts på 100 friska tonåringar. I en delstudie vill man utvärdera en kognitiv tilläggsbehandling (MBCT=Mindfulness Base Cognitive Therapy) som skall genomföras i grupp under åtta veckor som tilläggsbehandling till gängse behandling som erbjuds vid BUP. I båda delprojekten ingår förutom nämnda blodmarkörer också mätning med ett instrument som kallas AIR-PAS+ som mäter s.k. psykofysiologiska parametrar; andningsfrekvens, EKG, syremättnad och fingertemperatur m.m. och som ger en datoriserad "stressprofil". Behandlingen innebär åtta gruppträffar om två timmar plus hemuppgifter, och går ut på träning i uppmärksamhet, så kallad coping-strategi, samt andningsträning och avslappning. Effekten av behandlingen mäts genom jämförelse av ovan nämnda parametrar före och sex månader efter behandlingen. Liknande metoder har använts på vuxna med smärttillstånd, sömnsvårigheter, hypertoni m.m. Det pågår studier för utvärdering av metoden vid utmattningsdepression och behandling av akut depression hos vuxna, men några publicerade studier angående effektivitet och risker på vuxna med akut depression är ej värderade.

Den regionala etikprövningsnämnden har avslagit ansökningen bl.a. med hänvisning till oklarheter i projektbeskrivningen, oklarheter i beskrivning av statistisk styrka och

Postadress	Gatuadress	Telefon	Telefax
Centrala etikprövningsnämnden c/o Vetenskapsrådet 103 78 Stockholm	Regeringsgatan 56	08-546 77 610 vx	08-546 441 55

studieuppläggning av behandlingsstudien, samt farhågor att behandlingsstudien skulle innebära mindre chans till behandling med antidepressiva läkemedel. Vidare har nämnden anmärkt på patientinformationen och en del oklarheter angående ekonomiska överenskommelser.

Klaganden har i sitt överklagande gjort en del förtydliganden, men inte ändrat patientinformationen eller på något klagande sätt redogjort för hur studiestorleken kan antas vara tillräcklig för att ge konklusiva resultat avseende intervention.

Centrala etikprövningsnämnden finner vid en samlad bedömning att projektet är angeläget och att den första delstudien som syftar till att kartlägga relationerna mellan livsstilsfaktorer och en del psykofysiologiska parametrar hos deprimerade ungdomar samt en jämförelse med motsvarande studier hos friska tonåringar kan vara av värde. Kunskapsvinsten kan anses uppväga de besvär som blodprovstagning och besvarande av olika enkätformulär kan komma att innebära. Någon klagande motivering till de planerade mätningarna med AIR-PAS+-utrustningen har visserligen inte lämnats, men användandet av denna utrustning kan inte i sig ses som ett sådant fysiskt ingrepp som kräver godkännande. Med de förtydliganden som gjorts i anslutning till överklagandet bör den första delstudien godkännas.

När det gäller interventionsstudien finner Centrala etikprövningsnämnden liksom den regionala nämnden att det vetenskapliga underlaget för att genomföra studien på akut deprimerade tonåringar och i grupp är bristfälligt. Akut deprimerade tonåringar innebär en högriskgrupp för självmord och här läggs ytterligare krav på ungdomar som förutom sin ordinarie depressionsbehandling skall genomgå en relativt omfattande enkätstudie med blodprovstagning och andra tester och dessutom genomföra det skisserade interventionsprogrammet. Centrala etikprövningsnämnden anser att det finns anledning att avvakta pågående studier på akut deprimerade vuxna patienter och att noggrant analysera möjliga vinster och risker innan metoden provas på en så pass känslig grupp som tonåringar med depression utgör.

Centrala etikprövningsnämnden fastställer Regionala etikprövningsnämndens i Stockholm avslagsbeslut såvitt avser den del av studien som innebär intervention. I övriga delar godkänner Centrala etikprövningsnämnden, med ändring av den regionala etikprövningsnämndens beslut, den forskning som avses med ansöknings, varvid nämnden förutsätter att patientinformationen förändras till den del det erfordras på grund av att någon intervention inte kommer att erbjudas.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Pehr Olov Pehrson (skiljaktig mening), Åsa Molde (skiljaktig mening), Gisela Dahlquist, Sighild Westman-Naeser (skiljaktig mening), Bo Petersson och Eva Tiensuu Janson efter föredragning av Gisela Dahlquist. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit Anitha Bondestam, Charlotte Signahl, Peter Höglund och Gunn Johansson samt juristen Pia Carlsson.

Skiljaktig mening, se Bilaga 2.

Det antecknas att ersättaren Gunn Johansson ansluter sig till majoritetens mening och att ersättaren Peter Höglund ansluter sig till den skiljaktiga meningen.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck

Skiljaktig mening av Pehr Olov Pehrson, Åsa Molde och Sighild Westman-Naeser

Vi instämmer med majoriteten när det gäller den delstudie som syftar till att kartlägga relationerna mellan livsstilsfaktorer och en del psykofysiologiska parametrar hos deprimerade ungdomar. Sedan den regionala etikprövningsnämnden avslagit ansökan har klaganden inkommit med kompletterande upplysningar när det gäller patientinformationen, vilken synes vara skriven i enlighet med Vetenskapsrådets riktlinjer, låt vara att bilagorna till denna i vissa delar innehåller facktermer och namn på biokemiska analyser vilka sannolikt behöver förklaras ytterligare, vilket vi förutsätter sker vid den kompletterande muntliga informationen. Vidare har klaganden förtydligat vilka antaganden som ligger bakom dimensioneringen av studien och gett resultatet av en, tekniskt sett, korrekt beräkning av statistisk styrka för behandlingsstudien. Vi anser därför att klaganden gett tillfredsställande svar på dessa punkter.

När det gäller interventionsstudien bör beaktas att det är fråga om ett tillägg till pågående terapi, att samtliga studiedeltagare får ett mycket gott omhändertagande, som sannolikt är bättre än det patienter utanför studien kommer att få. Klaganden har, dels i den ursprungliga ansökan, dels i samband med överklagandet, beskrivit vari interventionen består, vilken terapeutisk grund det finns för denna och vilka erfarenheter som finns redovisade beträffande behandlingsresultat för olika patientgrupper. Interventionen innehåller bland annat inslag av kognitiv beteendeterapi (engelsk förkortning CBT) som haft dokumenterad gynnsam effekt på barn med depression, se exempelvis en aktuell översikt av Compton och medarbetare (Compton SN, March JS, Brent D, Albano AM, Weersing VR and Curry J. Cognitive-behavioral psychotherapy for anxiety and depressive disorders in children and adolescents: an evidence-based medicine review. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2004;43(8):930-959). I denna översiktsartikel refereras bland annat ett arbete av Clarke och medarbetare, publicerat 2002, av vilket det bland annat framgår att endast ett fåtal personer inte fullföljde gruppbehandlingen, vilket ger ytterligare stöd för att klagandens antagande vid beräkning av statistisk styrka bör accepteras. Vidare skriver man, under rubriken "Major depression" s. 948, bland annat: "Although the economic burden of depression in youth is uncertain, the human burden is considerable, especially with teenage suicide. Hence, it is of critical importance to note that the empirical literature is more supportive for problem-specific psychotherapies, especially CBT, than for medication management of pediatric depressive disorders (Birmaher et al., 1996a; Hoberman et al. 1996). In particular, several controlled trials have demonstrated that individual or group administered cognitive-behavioral psychotherapy is an effective treatment for depressed youth (Brent et al., 1997; Lewinsohn et al., 1994), and some investigators now consider CBT to be the treatment of choice for this disorder (Reinecke et al., 1998)."

Vi anser därför, i motsats till majoriteten, att det vetenskapliga underlaget för att genomföra interventionsdelen inte kan anses bristfälligt.

Dnr Ö 20-2005

Några egentliga risker kan inte vara förenade med gruppbehandlingen, tvärtom kommer denna, genom de täta kontakterna och den noggranna observationen, att möjliggöra att patienter som försämras snabbt kan omhändertas. Det är, som klaganden anført i ansökan punkt 2:1, också känt att problematiken vid depression skiljer sig väsentligt mellan tonåringar och vuxna, se även exempelvis ett aktuellt arbete av Hill och medarbetare (Hill J, Pickles A, Rollinson L, Davies R, and Byatt M. Juvenile- *versus* adult-onset depression: multiple differences imply different pathways. Psychological Medicine, 2004;34:1483-1493). Bland annat av detta skäl synes det inte meningsfullt att avvakta pågående studier på akut deprimerade vuxna patienter. Vi anser därför att forskningen bör godkännas även såvitt gäller interventionsstudien.

Avdelning 3

Närvarande ledamöter

Ordförande

Håkan Julius

Ledamöter med vetenskaplig kompetens

Lars-Erik Rutqvist, vetenskaplig sekreterare, (*cancersjukdomar*) (deltog ej i ärende 2005/77 p g a jäv)

Ulf Adamson (*medicin, endokrinologi*) (deltog inte i ärendena 2005/175, 2005/176, 2005/185, 2005/191, 2005/193, 2005/194, 2005/204, 2005/213, 2005/216)

Björn Almé (*psykiatri*) (deltog ej i ärende 2005/77)

Ann-Britt Bohlin (*barnmedicin*)

Hans Glaumann (*infektionssjukdomar*)

Johan Fastbom (*geriatrik, klinisk farmakologi*)

Ann Langius-Eklöf (*omvårdnad*)

Mikael Wirén (*kirurgi*)

Ledamöter som företräder allmänna intressen

Herta Fischer

Inger Andersson

Carl Johan Ljungberg

Ulf Uebel

Lars Åstrand (deltog ej i ärende 2005/77)

Katarina Oxelbeck, *administrativ sekreterare*

§ 1 Ordföranden förklarar sammanträdet öppnat.

§ 2 Nämnden överlåter åt den vetenskaplige sekreteraren att avgöra ärenden efter inkomna kompletteringar om inte annat anges.

§ 3 Ansökningar om etisk granskning av forskningsprojekt, se **Bilaga**.

§ 4 Ordföranden förklarar sammanträdet avslutat och meddelar att nästa sammanträde i avdelning 3 äger rum den 13 april 2005.

Lars Erik Rutqvist
Protokollförare

Håkan Julius
Ordförande

-----utdrag ur protokoll-----

Diarienummer
Föredragande

2005/193-31/3
Björn Almé

Sökande: Karolinska Institutet

Behörig företrädare:

Projekt: En kartläggning av samband mellan livsstilsrelaterade faktorer samt metabola och endokrina faktorer och förekomst av oro, ångest, depression och utmattning hos tonåringar" (Projektnummer: 507. Version nummer: 03-412).

Forskare som genomför projektet:

BESLUT

Ansökan avslås.

Skäl

Projektet rör ett angeläget forskningsområde, men ansökan är så oklart formulerad att nämnden finner det omöjligt att bedöma denna. T ex är det svårt att urskilja vad projektet innebär för presumtiva deltagare. Det är t ex oklart vad som utgör klinisk rutin, alternativt kvalitetsutveckling av sådan, respektive vad som ingår i själva forskningsprojektet. Det är likaså oklart vad i projektet som redan genomförts alternativt håller på att genomföras.

De sökande har inte klarlagt vilka forskningshuvudmän som är inblandade.

Vissa delar av projektet (t ex studie 2A) förefaller utgöra kvalitetsutveckling vilket faller utanför tillämpningsområdet för lagen 2003:460 om etikprövning av forskning som avser människor, medan andra delar (t ex studie 2B) förefaller utgöra ett forskningsprojekt som omfattas av lagen. Denna del av projektet är dock så otydligt beskriven i ansökan att nämnden inte kan att ta ställning. T ex är det oklart vad som skall undersökas hos de deprimerade ungdomarna. Vilka blodprover skall tas? Vilka andra studier skall genomföras?

Nämnden ifrågasätter om inte studiens uppläggning innebär en mindre chans till behandling med antidepressiva läkemedel för de som skulle välja att delta, vilket kan innebära en ökad suicidrisk.

Beskrivningen av studiens statistiska styrka är inte adekvat.

Patientinformationen är otillfredsställande på flera punkter. Det är svårt eller t o m omöjligt att från denna sluta sig till vad som är klinisk rutin respektive vad som ingår i forskningsprojektet, liksom vad det skulle innebära om man väljer att avstå från deltagande.

I ansökan hänvisas till Bilaga 18 som anges beskriva "instrument som

mäter utfall”. Bilagan innehåller dock inte någon adekvat beskrivning av något sådant.

Slutligen finner nämnden att ansökan inte på ett tillfredsställande sätt anger relationen och de ekonomiska överenskommelserna mellan företaget PBM Stress Medicine AB och dess dotterbolag respektive Institutet för Psykofysiologisk Beteendemedicin.

Hur man överklagar, se särskild information.

Att utdraget överensstämmer med originalet intygar:

Katarina Oxelbeck
Adm sekr

/exp 23/3 2005