



TARTU ÜLIKOOL



Tartu Ülikooli Kliinikum

Informeeritud nõusoleku võimalused

Kadri Tamme
Anestesioloogia ja Intensiivravi Kliinik



Plaan

- Kirjalik informeeritud nõusolek
- Erandid informeeritud nõusoleku nõudmisele
- Digi ja e-nõusolek
- Informeeritud nõusolek pragmaatilistes uuringutes
- Kes võib anda informeeritud nõusoleku intensiivravi haige eest



Kliinilises uuringus osalemine on vabatahtlik

- **Informeeritud:**

- kliinilise uuringu olemus, eesmärgid, kasu, mõjud, riskid ja ebamugavused
- osaleja õigused ja tagatised seoses enda kaitsega, eelkõige õigus keelduda uuringus osalemast ja õigus uuringust igal ajal, kahju kandmata ja selgitusi andmata lahkuda
- kliinilise uuringu läbiviimise tingimused, sealhulgas eeldatav osalemise kestust
- võimalik alternatiivne ravi, sealhulgas järelmeetmed, juhul kui uuringus osaleja osalemine uuringus lõpeb

- **nõusolek**

- **kirjalik, kuupäevastatud ja allkirjastatud** vestluse läbiviija ning uuringus osaleja või tema seadusliku esindaja poolt pärast [...] nõuetekohast teavitamist
- kui uuringus osaleja ei ole võimeline kirjutama, võib nõusoleku anda ja talletada muid kohaseid vahendeid kasutades vähemalt ühe erapooletu tunnistaja juuresolekul. Niisugusel juhul allkirjastab tunnistaja teadva nõusoleku dokumendi ja märgib sellele kuupäeva



Kirjaliku informeeritud nõusoleku nõudmine on universaalne

- Uuritav
- Piiratud teovõimega uuritaval seaduslik esindaja



Erandid informeeritud nõusoleku nõudmisest 1 - klastriuringud

- uuritavaid **ravimeid antakse osalejate rühmadele**, mitte üksikutele uuringus osalejatele
- uuring on vähesekkuv ja uuritavaid **ravimeid kasutatakse vastavalt müügiloa tingimustele**
- uuringus osalejad saavad tavapärasest ravi, muud sekkumist ei toimu
- uuringuplaanis selgitatakse teadva nõusoleku lihtsustatud korras saamise põhjuseid ja kirjeldatakse uuringus osalejatele antava teabe ulatust ja teabe esitamise viise
- teave antakse enne uuringus osaleja kaasamist kliinilistesse uuringusse ning sellest teabest nähtub selgelt, et osaleja võib igal ajal ja kahju kandmata keelduda uuringus osalemast või uuringust lahkuda
- võimalik uuringus osaleja ei ole pärast teavitamist kliinilises uuringus osalemise vastu
- uuring viiakse läbi ainult ühes liikmesriigis
- teadva nõusoleku saamise lihtsustatud kord ei ole vastuolus asjaomase liikmesriigi õigusaktidega

Erand 2 - edasilükatud nõusolek erakorralise meditsiini uuringutes

- **ettearvamatu eluohtliku või muu ootamatu tõsise terviseprobleemi** põhjustatud erakorralise abi olukorra tõttu ei saa uuringus osaleja anda eelnevat teadvat nõusolekut ja saada eelnevalt teavet kliinilise uuringu kohta
- on teaduslikku alust **eeldada, et osalemine uuringus annab nimetatud osalejale tõenäoliselt kliiniliselt olulist kasu**, mis toob kaasa mõõdetava tervise paranemise, leevendades uuringus osaleja kannatusi ja/või parandades tema tervist või andes diagnoosi tema olukorra kohta
- terapeutilise akna jooksul ei ole võimalik anda kogu eelnevat teavet ja saada osaleja seadusliku esindaja eelnevat teadvat nõusolekut
- **uurija** kinnitab, et ta **ei ole teadlik**, et **uuringus osaleja oleks eelnevalt esitanud vastuväiteid kliinilises uuringus osalemisele**
- kliiniline uuring on otseselt seotud uuringus osaleja terviseprobleemiga, mistõttu **ei ole** terapeutilise akna jooksul **võimalik saada uuringus osaleja või tema seadusliku esindaja eelnevalt teadlikku nõusolekut** ning anda eelnevat teavet
- kliinilist uuringut **saab** selle olemuse tõttu **teostada ainult erakorralise abi olukorras**
- kliinilise uuringuga **osalejale kaasnev risk ja koormus on võrreldes osaleja seisundi tavapärase raviga minimaalsed**

**Sisukord**

Sisukord.....	2
1 Miks mulle see dokument lugeda anti?	3
2 Mis on kliiniline ravimiuuring?	3
3 Mis on käesoleva kliinilise ravimiuuringu eesmärk?	4
3.1 Kes selles uuringus osalevad?	5
3.2 Kui kaua ma uuringus osalen?	5
4 Mis edasi toimub, kui ma selles uuringus osalen?	5
4.1 Mis leiab aset enne uuringuravi alustamist?	5
4.2 Mis toimub uuringuravi ajal?	6
4.3 Milliseid bioloogilisi proove uuringu jooksul võetakse?	12
4.4 Kas ma saan oma uuringuravi katkestada või otsustada, et ei jätkata uuringus osalemist?	12
4.5 Millistel põhjustel võidakse minu uuringuravi või uuringus osalemine ennetähtaegselt katkestada?	13
4.6 Mis leiab aset pärast uuringu lõppu?	13
5 Millist kasu võin ma saada, kui otsustan käesolevas uuringus osaleda?	13
6 Millised on võimalikud ohud, kui ma otsustan selles uuringus osaleda?	14
7 Mida on mul vaja teada rasestumisest hoidumise ja raseduse kohta?	16
8 Millised on minu kohustused ja kas mul tuleb kanda kulusid, kui otsustan uuringus osaleda?	17
9 Milliseid valikuid mul veel on? Või millised on minu muud võimalused, kui ma ei osale?	18
10 Mis saab siis, kui mul tekib käesolevas uuringus osalemise tõttu tervisekahjustus?	19
11 Mida tehakse minu isikuandmetega?	19
11.1 Mis on isikuandmed?	19
11.2 Kus isikuandmeid säilitatakse ja kaitstakse?	20
11.3 Kes võivad minu isikuandmeid näha?	21
11.4 Mis eesmärgil minu isikuandmeid kasutatakse?	21
11.5 Kui kaua minu bioloogilisi proove säilitatakse?	22
11.6 Mis on anonüümised andmed ja kes võivad neid kasutada?	22
11.7 Teie konkreetsed õigused seoses isikuandmetega	22
12 Kuidas leida lisateavet?	24
13 Allkirjalehed	25

Uuringus osaleja teave ja teadev nõusolek

Randomiseeritud mitmekeskuseline uuring

Dokumendi tüüp: Uuringus osaleja teabe- ja teadva nõusoleku vorm (puhas)

Alusdokument:

Väljastamiskuupäev:

Uuringus osaleja number: - - - - -

Konfidentsiaalne

Dokumendimalli versioon

A randomized trial comparing concise and standard consent forms in the START trial

Christine Grady^{1*}, Giota Touloumi², A. Sarah Walker³, Mary Smolakis⁴, Shweta Sharma⁵, Abdel G. Babiker³, Nikos Pantazis², Jorge Tavel⁶, Eric Florence⁷, Adriana Sanchez⁸, Fleur Hudson³, Antonios Papadopoulos⁹, Ezekiel Emanuel¹⁰, Megan Clewett¹¹, David Munroe¹², Eileen Denning³, the INSIGHT START Informed Consent Substudy Group¹

PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172607> April 26, 2017

Klaster-randomiseeritud uuring standard- vs lühike informeeritud nõusoleku vorm HIV + ravi alguse ajastamise uuringus (START)

STANDARD TEMPLATE RISK SECTION

Possible risks of both ways of treating HIV in the study

Each way of treating HIV disease in this study may be associated with possible benefits and risks. It is not known in the long run which of these strategies will be less risky.

Early group: The long-term risks of using HIV medicines are not clear, especially in people with higher CD4+ cell counts like those joining this study. People who take HIV medicines over many years will probably have more side effects than people who take HIV medicines for shorter periods of time. Also, you may find it hard to take HIV medicines according to your doctor or nurse's directions for many years, which may lead to your HIV virus becoming resistant to some medicines used to treat it. Using more HIV medicines and staying on HIV medicines for a long time might also lead to HIV resistance. Because of this, you may have fewer HIV medicines you can use when the risk of disease is high.

Deferred group: The long-term risks of **not** using HIV medicines are not clear. People who do not take HIV medicines will probably have a drop in their CD4+ cell count. There may be a greater chance of developing symptoms of AIDS or other serious illnesses if the CD4+ cell count drops too much. People who do not take HIV medicines may also have an increase in the amount of HIV virus in their blood ("viral load"). People with high viral loads may be more likely to be able to pass the virus to others.

It is also possible for the HIV virus to develop resistance to any anti-HIV drug. It is not known if either way of treating HIV in this study will lead to resistance to more HIV medicines over time.

Table 3. Primary and secondary outcomes by consent group.

	Total	Participants at sites randomized to STANDARD forms	Participants at sites randomized to CONCISE forms	Estimated (95% CI) difference (CONCISE vs. STANDARD)	p-value
# (%) correctly answered randomization question	3433 (81.2)	1870 (82.0)	1563 (80.2)	0.75% (-3.72%, 5.21%) ¹¹	0.743
Median (IQR) Comprehension Score	13.0 (10.0, 15.0)	13.0 (10.0, 15.0)	13.0 (10.0, 15.0)	0.0 (-1.7, 1.7) ²	>0.999
Median (IQR) Satisfaction score	7.0 (6.0, 8.0)	7.0 (6.0, 8.0)	7.0 (6.0, 8.0)	0.0 (-0.3, 0.3) ²	>0.999
Median (IQR) Voluntariness score	4.0 (3.0, 4.0)	4.0 (3.0, 4.0)	4.0 (3.0, 4.0)	-3.41% (-7.71%, 0.90%) ³	0.121
# (%) Very or somewhat satisfied with the process of learning about START	4183 (98.9)	2256 (98.9)	1927 (98.9)	0.12% (-0.49%, 0.73%) ¹	0.698
# (%) who said they could have refused to join START	3634 (85.9)	2014 (88.3)	1620 (83.2)	0.54% (-1.75%, 2.82%) ¹	0.645



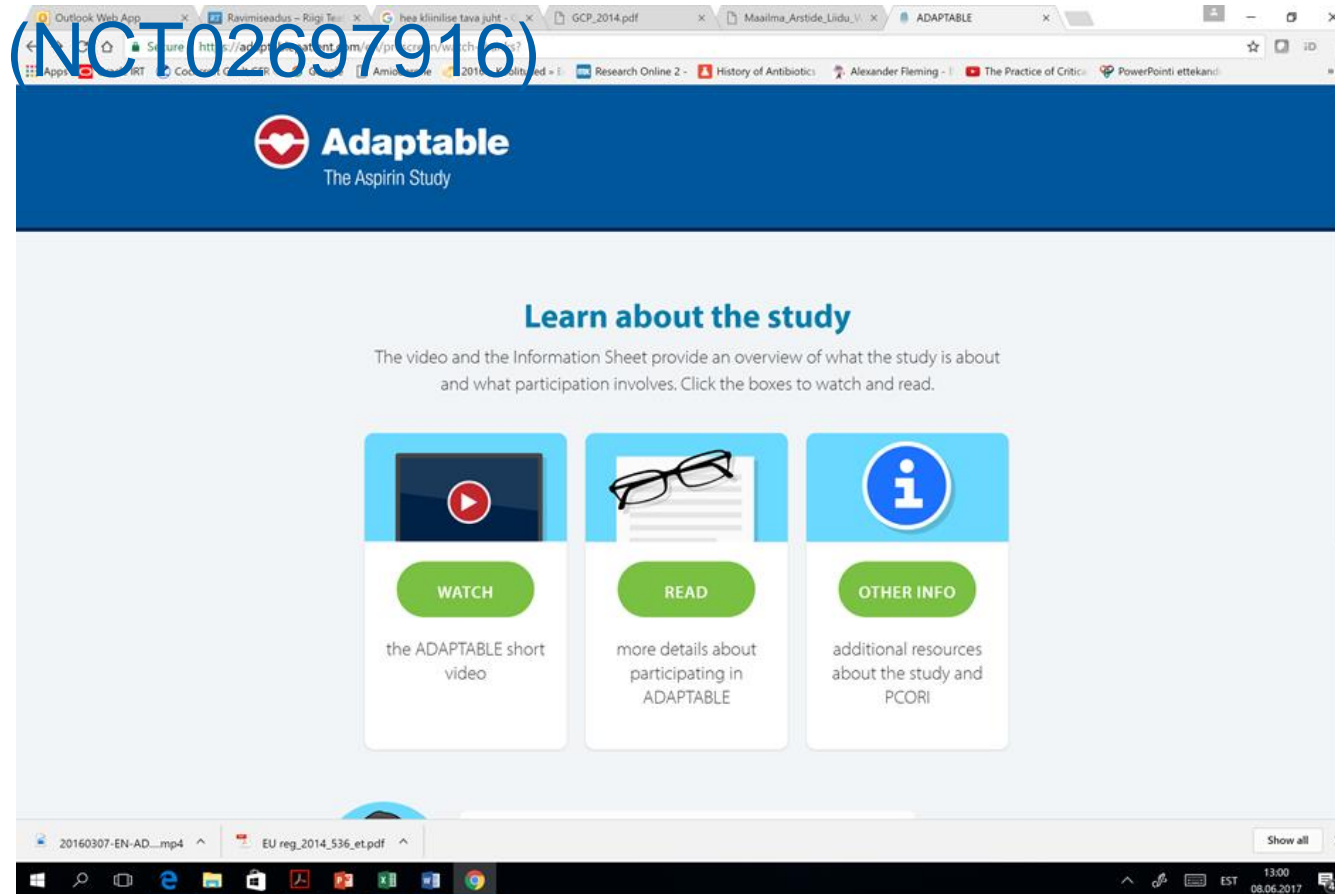


IT ajastul e-nõusolek?

- Suured andmemassiivid, suured bioproovide, kliiniliste ja geenandmete pangad
- Uued interneti- või mobiilirakenduse põhised uuringumeetodid
 - Riskid peamiselt informatsioonilised
- Pragmaatilised vähesekkuvad uuringud
 - Registreeritud ravimit kasutatakse vastavalt müügiloa tingimustele
 - Registreeritud ravimite kasutamine on tõenduspõhine ja neid toetavad avaldatud teaduslikud tõendid uuritavate ravimite ohutuse ja tõhususe kohta
 - Uuringu lisaprotseduurid kujutavad endast vaid minimaalset täiendavat riski või koormust uuringus osalejate ohutusele võrreldes tavapärase kliinilise praktikaga

ADAPTABLE trial (Aspirin Dosing: A Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-Term Effectiveness

(NCT02697916)



Adaptable
The Aspirin Study

Learn about the study

The video and the Information Sheet provide an overview of what the study is about and what participation involves. Click the boxes to watch and read.

- WATCH**
the ADAPTABLE short video
- READ**
more details about participating in ADAPTABLE
- OTHER INFO**
additional resources about the study and PCORI

Vastused küsimustele telefoni,
videokonverentsi või SMS-
idega



MyHeart Counts



Make *your* heart count!

What keeps your heart its healthiest? Help us find out.

New version of MyHeart Counts App now available for download at the App Store

- > 70000 osaleja 7 kuu jooksul
- http://www.nejm.org/action/showMediaPlayer?doi=10.1056%2FNEJMra1603773&aid=NEJMra1603773_attach_1&area=

e- ja digitaalne nõusolek

e- ja digitaalne nõusolek	Väljakutsed ja teemad uurimiseks
<p>Info andmisel saab kasutada multimeedia ja video võimalusi, interaktiivseid kasutajaliideseid. Uuriija võib uuritavast olla ajas ja ruumis lahutatud</p>	<p>Antav info peab olema mõistlik ja kasutajasõbralik. Info hulk ja stiil peavad olemas kohaldatud elektroonilisele platvormile</p>
<p>Info andmine saab olla interaktiivne. Küsimused ja infost arusaamise hindamise saab keskkonda integreerida. Võimaldab jätkuvat sidusust. Saab lisada linke täiendavale informatsioonile</p>	<p>Inimesed ei loe sageli klikitavaid lepinguid arvutis või mobiilis läbi. Et parandada lugemist ja arusaamist, peab info olema esitatud huvitavalt ja arusaadavalt. Tegelikku arusaamist võib olla raske hinnata. Empiiriline tõendusmaterjal näitab, et multimeedia ja videotehnikate kasutamine informeeritud nõusoleku protsessis ei ole oluliselt parandanud ega halvendanud osalejate arusaamist</p>

e- ja digitaalne nõusolek

e- ja digitaalne nõusolek	Väljakutsed ja teemad uurimiseks
Mõned elektroonilised süsteemid võimaldavad osaleja kontrolli. Osaleja saab kergesti välja logida või lahkuda. Osaleja saab keelduda	Ilma kehakeele ja hääletooni jälgimiseta võib olla keeruline valiku vabatahtlikkust hinnata. Keeruline võib olla tuvastada nõusoleku andnud isikut. Enamasti on andmete kogumine passiivne. Mõnel juhul on vaja aktiivselt andmeid lisada.
Valik võib olla kas e-allkiri või nõusoleku klikkimine. Nõusolek säilitatakse elektroonselt	Isiku identifitseerimine võib olla raske



Pragmaatilised uuringud

- Randomiseeritud uuring, mis võrdleb erinevaid tavaravi sekkumisi võimalikult tavalistes igapäevameditsiini tingimustes
- Keeruline informeeritud nõusoleku protsess muudab tingimused erinevaks „tavatingimustest“
 - Võib tekkida selektsiooniviga
 - Uuring võib muutuda teostamatuks

Pragmatilised uuringud – välja pakutud variandid

- Integreeritud nõusolek
 - Koos nõusolek raviks ja uuringuks. Antakse info randomiseerimise kohta
 - Suuline või kirjalik (suulise dokumenteerib arst)
- Suunatud nõusolek – peaks vältima selektsiooniviga
 - Info uuritava ravi kohta + uuringust tingitud riskide + mitte osalmise õiguse kohta
 - Ei anna infot randomiseerimise kohta
 - Info kirjalik + suuline, nõusolek kirjalik

Pragmatilised uuringud – välja pakutud variandid

- Levitatud (*broadcast*) nõusolek
 - Info patsientidele silmahakkavates kohtades, et nad võivad sattuda osalema pragmaatilises uuringus
 - Võimalus mitte osaleda või vahetada tervishoiuteenuse osutajat
- Kõrvalekaldumine informeeritud nõusoleku nõudmisest
 - Ei ole üldiselt Euroopas ja USA-s aktsepteeritav
 - On vaieldud, et oleks mõistlik, kui
 - Kõiki uuritavaid raviviise võidakse patsiendile pakkuda ka väljaspool uuringut
 - Raviviisid ei põhjusta rohkem kui minimaalset lisariski võrreldes alternatiividega
 - Raviviisid on tõeliselt kliiniliselt võrdsed
 - Tavaline inimene ei eelistaks ühte või teist raviviisi



Intensiivravi patsient uuringus

- Patsient või seaduslik esindaja on andnud teadva nõusoleku
- Teadaolevalt ei ole varem keeldunud uuringus osalemast
- Uuring annab otsest teavet patsiendi haiguse kohta ja andmeid ei ole võimalik saada teisi patsientide gruppe uurides
- Patsient saab uuringus osalemisest kasu või võimalikku kasu saavad tulevikus samas seisundis sama haiguse all kannatavad patsiendid
- Riskid patsiendile on minimaalsed

Nõusolek teadvusel patsiendilt

Research

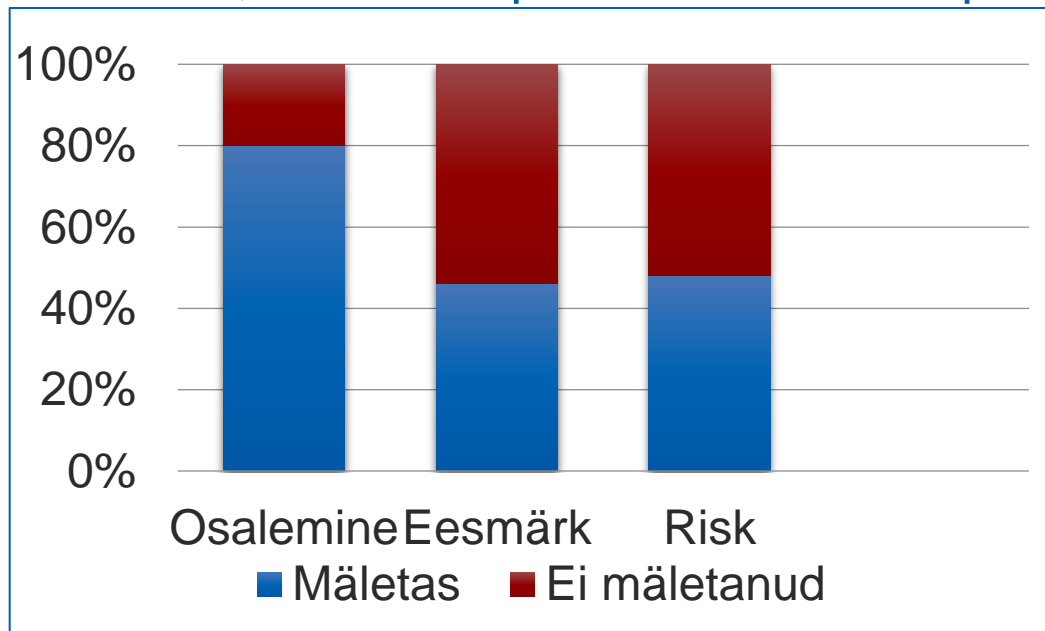
Open Access

Informed consent for research obtained during the intensive care unit stay

Catherine Chenaud, Paolo Merlani, Samuel Luyasu and Bara Ricou

Critical Care 2006, 10:R170 (doi:10.1186/cc5120)

- 44 IRO patsienti suure operatsiooni või trauma järgselt
- GCS 15, kahe arsti poolt hinnatud kompetentseks otsustama



Järeldus: *obtaining informed consent for research during an ICU stay is associated with poor patient recall of participation in a clinical trial and its components (purpose and risk)*

Seaduslik esindaja?

- Enamasti lähedane isik
- Paljudes riikides määratud:
 - kes võib olla
 - kas kohus peab määrama

Isiklik seaduslik esindaja

Professionaalne seaduslik esindaja

- Ei ole seotud uuringuga
- Raviarst või haigla poolt määratud isik(ud) – 2 või 3 arsti konsiilium
N: UK, Iirimaa, Taani



Lähedase nõusolek

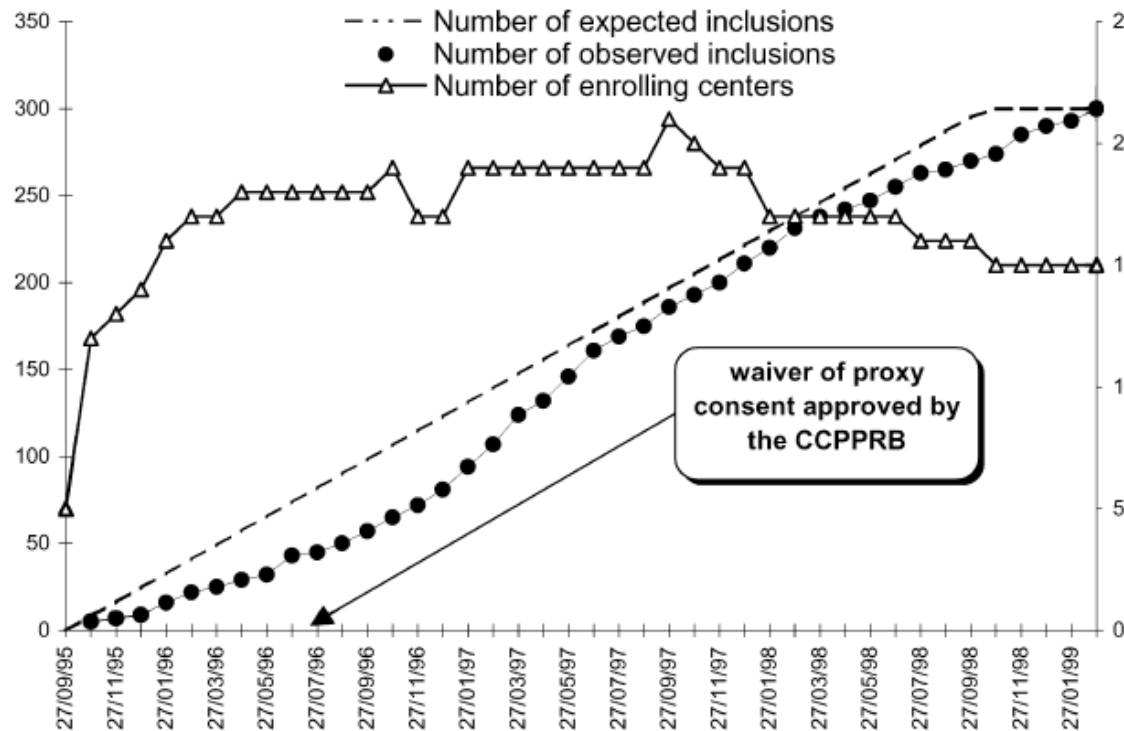
Lähedane ei ole kättesaadav või elab kaugel

Lähedane suure stressi all – raske otsustada

- Uuringu protokollide tegemine keeruline
- Viibib uuritava ravi algus
- Aeglustub haigete uuringusse võtmine →
↓ Uuringu tulemuste usaldusväärsus

Djillali Annane
Hervé Outin
Caroline Fisch
Eric Bellissant

The effect of waiving consent on enrollment in a sepsis trial



RKU

19 keskust Prantsusmaal

Kortikosteroidid septilise šoki ravis

Uuringusse kaasamine:

4 pt/kuus →

10 pt/kuus



Lähedane on kaugel - digiallkiri

Digitaalalkirjal on samad õiguslikud tagajärjed nagu omakäelisel allkirjal*

- Telefonikõne lähedastele
- Uuringu infoleht e-mailile
- Telefonikontakt küsimustele vastamiseks
- Lähedaste tagasiside:
 - Digiallkirjastatud nõusoleku vorm või
 - Keeldumine
- Uurija poolt digiallkirjastatud fail tagasi lähedastele

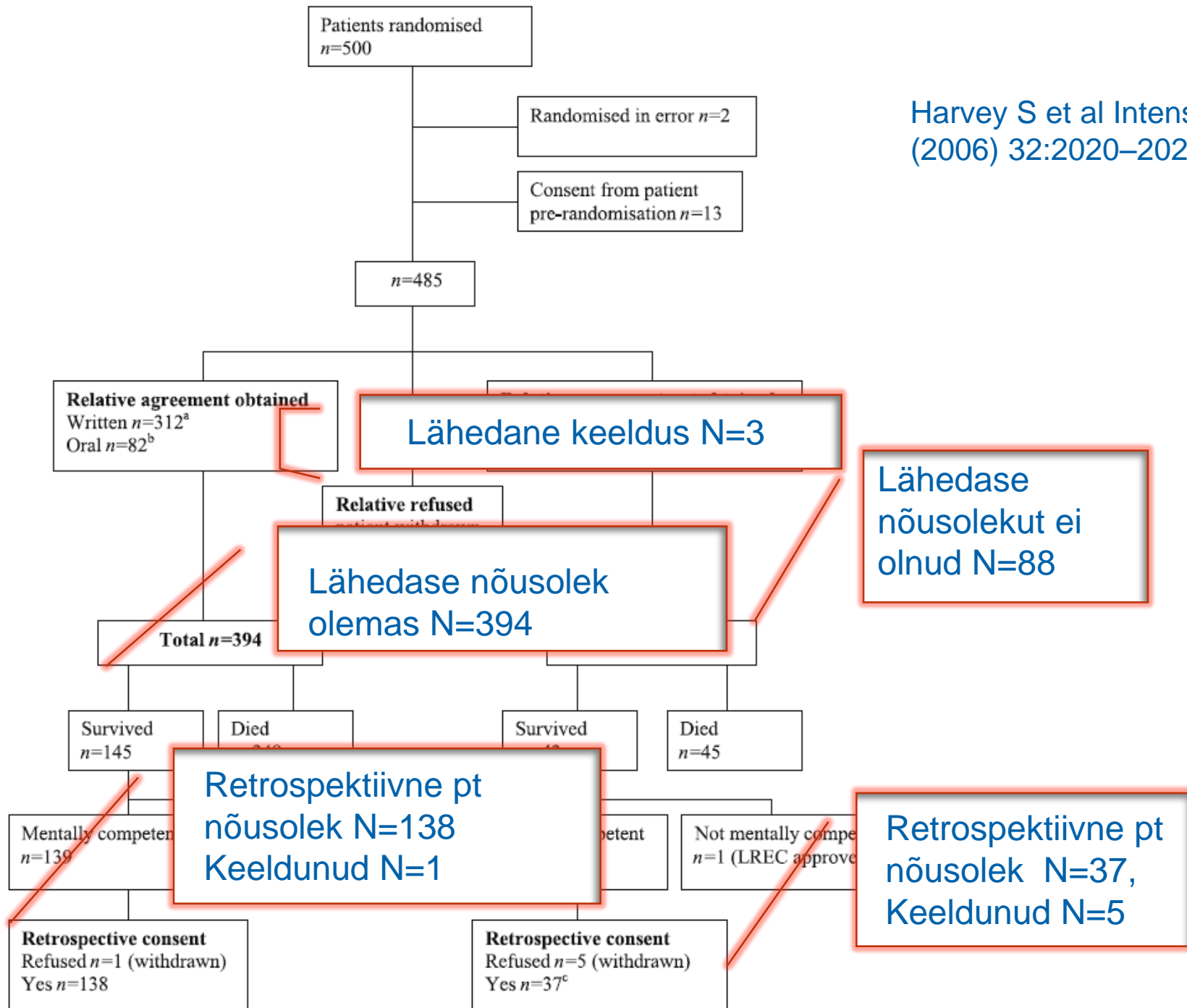
Sheila E. Harvey
Diana Elbourne
Joanne Ashcroft
Carys M. Jones
Kathryn Rowan

Informed consent in clinical trials in critical care: experience from the PAC-Man Study

PACMan trial (Kopsuarteri kateetri kliiniline efektiivsus intensiivravi haigetel)

- 46 intensiivravi osakonda Inglismaal
- 500 esimest uuringusse randomiseeritud haiget (2001-2002)
- Võimalusel **informeeritud nõusolek patsiendilt** enne randomiseerimist
- Kui patsient ei olnud võimeline, **lähedaselt kirjalik nõusolek** (assent)
- Kui sugulasi polnud, randomiseeriti patsient ja **lähedase nõusolekut** otsiti **tagantjärele**. Kui lähedane ei saanud haiglasse tulla, dokumenteeriti nõusolek telefoni teel.
- **Patsiendilt tagantjärele nõusolek** esimesel võimalusel
- Kui patsient ei saanud nõusolekuvõimeliseks, dokumenteeriti.

Harvey S et al Intensive Care Med (2006) 32:2020–2025



Magali Ciroldi
Alain Cariou
Christophe Adrie
Djilali Annane
Vincent Castelain
Yves Cohen
Arnaud Delahaye
Luc Marie Joly
Richard Galliot
Maité Garrouste-Orgeas
Laurent Papazian
Fabrice Michel
Nancy Kenstish Barnes
Benoit Schlemmer
Frédéric Pochard
Elie Azoulay

Ability of family members to predict patient's consent to critical care research

10 intensiivravi osakonda Prantsusmaal

2 hüpoteetilist uuringut:

1. Minimaalse riskiga

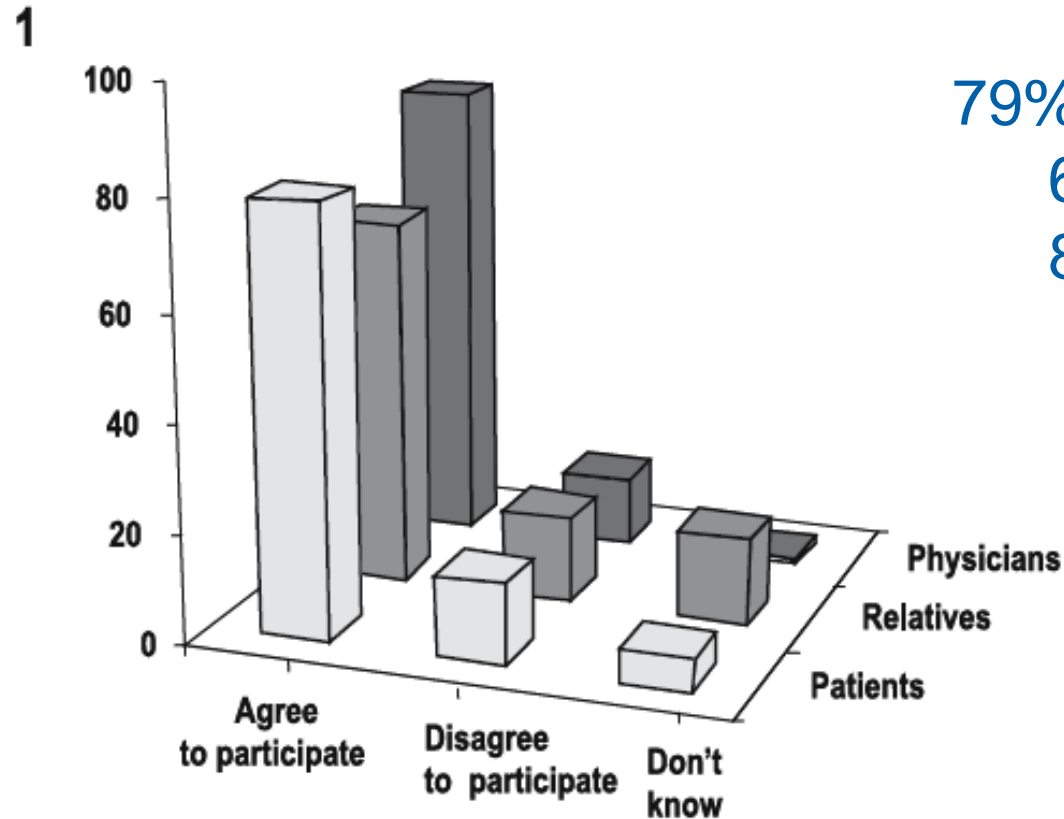
Kolloid vs kristalloid

2. Suurema riskiga

Varane trahheostoomia vs pikk intubatsioon

Samaaegselt hindasid patsient (N=100), lähedane ja raviarst

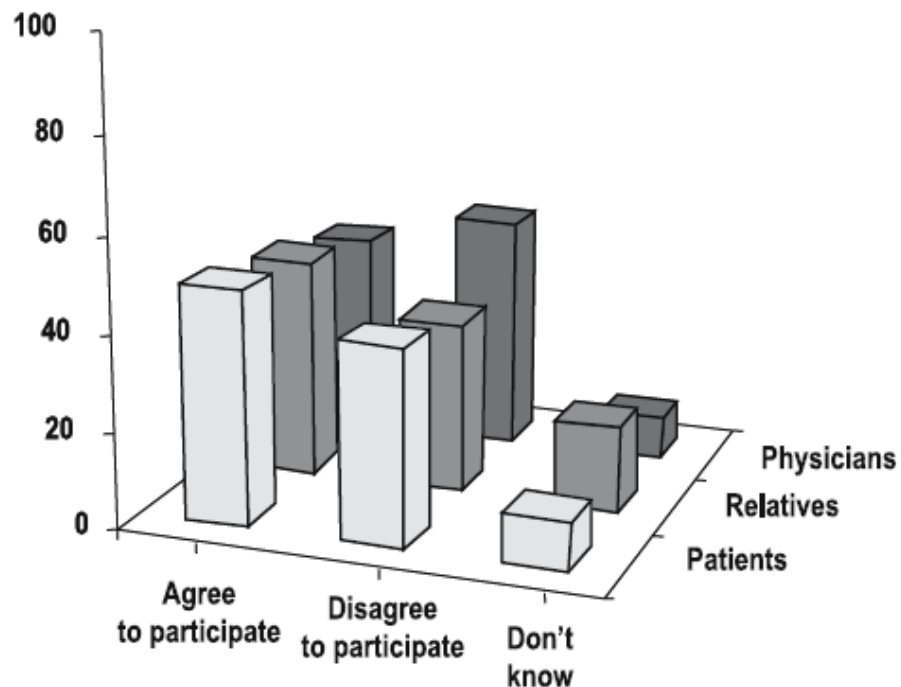
Tulemused (min riskiga uuring)



79% patsientidest nõustus
68% lähedastest
86% raviarstidest

Tulemused (suurema riskiga uuring)

2



49% patsientidest nõustus
46% lähedastest
42% raviarstidest

Järeldus: lähedased ja arstid alahindavad pt-i soovi anda nõusolek intensiivravi uuringus osalemiseks. Fakt, et pt-id ja lähedased annavad erinevaid vastuseid kuni pooltel juhtudel viitab suhtlusoskuste parandamise vajadusele informeeritud nõusoleku võtmisel.



Kokkuvõte

- Patsiendi kliinilisse uuringusse võtmiseks (v. a. klastriuringud ja teatud erakorraliste kriitiliste seisundite ravi uuringud) on vajalik kirjalik informeeritud nõusolek patsiendilt või tema seaduslikult esindajalt
- Diskussiooni väärrib:
 - Kas ja missugused alternatiivid on aktsepteeritavad?
 - Kas pragmaatiliste väheseikkuvate uuringute korral on aktsepteeritav lihtsustatud informeeritud nõusoleku protseduur?
 - Kes on ägedalt teovõime kaotanud patsiendi seaduslik esindaja?