

Behandling av försökspersoner bör granskas före vetenskaplig kvalitet

De forskningsetiska kommittéerna har fått en successivt ökad arbetsbelastning. Ett sätt att lösa detta problem är att bilda nya lokala kommittéer. Ett annat sätt, som förespråkas här, är att minska den vetenskapliga kvalitetsgranskningen och istället fokusera på rättvisaspekterna vid urvalet av försökspersoner, riskaspekter och informerat samtycke. Detta skulle också underlätta en ändrad sammansättning av kommittéerna, med hälften representanter för forskarsamhället och hälften representanter för allmänheten.

I samband med den parlamentariska utredningen om forskningsetik gjordes en studie av de forskningsetiska kommittéerna inom det medicinska området. Denna studie utfördes av författarna till denna artikel, och vi ska här redovisa några reflektioner med utgångspunkt från den ännu ej publicerade studien.

En observation, som redan den tidigare forskningsetiska utredningen [1] gjorde, var att de forskningsetiska kommittéerna har en mycket stor arbetsbelastning. Detta faktum var ännu tydligare i vår studie [2]. Det finns inga indikationer på att arbetsbelastningen tenderar att minska, tvärtom. Det finns exempelvis önskemål om att mer systematiskt kunna följa upp i vilken omfattning projekt faktiskt genomförs under de förutsättningar de godkänns. En sådan uppföljning skulle också få konsekvenser för arbetsbelastningen. Det kan alltså finnas anledning att se över möjlig-

heterna att underlätta de forskningsetiska kommittéernas arbete.

Kommittéernas värderingsgrunder

De forskningsetiska kommittéerna kan sägas ha sin utgångspunkt i Helsingforsdeklarationens krav att: »*The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol which should be transmitted to a specially appointed independent committee for consideration, comment and guidance.*» [3]

Helsingforsdeklarationen vidareutvecklar och utvidgar krav som redan formulerats i samband med domarna mot de tyska läkare som ledde plågsamma och grymma experiment på människor i koncentrationsläger. Bland kraven i Helsingforsdeklarationen återfinns informerat samtycke, att risker och lidande ska minimeras och balanseras mot nytta, rätten (för försökspersonen) att avbryta experiment samt att försöksledaren ska vara vetenskapligt skolad. Innan humanförsök påbörjas ska, om möjligt, studier på djur ha utförts. Helsingforsdeklarationen slår fast att läkarens krav att se till patienternas hälsa och intresse är övergripande. I avsnittet om medicinsk terapeutisk forskning – där den aktuella försökspersonen själv kan ha medicinsk nytta av försöket – anges att patienten/försökspersonen har rätt till bästa möjliga behandling.

Medicinska forskningsrådet har relativt nyligen publicerat »Riktlinjer för etisk värdering av medicinsk humanforskning. Forskningsetisk policy och organisation i Sverige» [4]. Där anges att granskningen i kommittéerna normalt sker i följande steg:

- vetenskaplig bärkraft/hållbarhet,
- risker och obehag,
- bedömning av förväntat värde,
- vägning av riskerna mot nytta,
- bedömning av informations- och samtyckesprocedur.

Enligt dessa riktlinjer är det alltså en viktig uppgift för de forskningsetiska kommittéerna att granska den vetenskapliga hållbarheten i försöksprotokollet, en uppgift som ju också återfinns i Helsingforsdeklarationen. Enligt vår

DEBATT

”Men i ett läge där det finns ett stigande antal ärenden och de forskningsetiska kommittéerna går på gränsen av vad de klarar av, aktualiseras frågan om huruvida den vetenskapliga kvalitetsgranskningen av ett projekt inte i högre grad borde höra hemma på institutionsnivå och forskningsråd.”

mening finns det åtminstone tre olika typer av värderingar och principer, vilka är aktuella i dagens forskningsetiska kommittéer: metodologiska värderingar, vilka avgör vad som är tillförlitlig forskning; värderingar kring vad som är intressant kunskap; värderingar kring skyddet av försökspersoner.

Kommittéernas arbetsätt

Vi menar att i praktiken har en stor del av arbetet i de forskningsetiska kommittéerna kommit att ägnas åt den första frågan, vad som är tillförlitliga metoder, och åt procedurer för informerat samtycke. Underförstått är att dåligt planerad forskning inte medför tillräckligt mycket gott i förhållande till de resurser som tas i anspråk samt det eventuella risktagande och lidande som försökspersonerna utsätts för. Ett dåligt planerat projekt bedöms som slöseri med resurser och människors tid – även om försöket är ofarligt.

Fokus i den forskningsetiska granskningen som utförs i kommittéerna läggs i stor utsträckning på den »inomvetenskapliga» relevansen av frågeställningen samt på de metodologiska aspekterna. Detta är en tidskrävande bedömning och förutsätter att bedömarna har en hög vetenskaplig kompetens. Diskussionerna om riskerna för försökspersonerna kräver också ibland omfattande medicinskt kunnande.

Granskning av det informerade samtycket har varit mindre beroende av me-

Författare

NIELS LYNÖE

docent, institutionen för socialmedicin, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

STELLAN WELIN

docent, Centrum för forskningsetik, Göteborgs universitet.

dicinsk fackkunskap, och där har lekmanrepresentanterna spelat en stor roll. I denna del av granskningen har dessa kunnat delta fullt ut, medan de av naturliga skäl har haft mindre möjlighet att delta i diskussionerna om tillförlitlighet i metoderna.

Diskussionerna om vem som ska ingå i försöken och om rättvisan i urvalet har varit relativt sparsamt förekommande. Detta var ju en aspekt som lyftes fram i Belmontrapporten och som också spelar en framträdande roll i Medicinska forskningsrådets riktlinjer. Det traditionella förhållandet har varit att det har ansetts som en börda att delta i försök. Kravet på rättvisa i urvalet har sitt ursprung i tanken att svaga grupper inte ska utnyttjas utan bördorna fördelas jämnt. Intressant nog har detta förhållande till stor del ändrats. Många patientgrupper ser forskning som en resurs och kräver att få delta i medicinska försök.

Fokuseringen på granskningen av den vetenskapliga hållbarheten har också i praktiken lett till att de forskningsetiska kommittéerna blivit serviceinrättningar för »akademiskt nyare» områden som till exempel vårdforskning. Kommittéerna har ibland fått utföra uppgifter som handledarna borde ha gjort. Detta tar mycket tid och har ibland lett till motsättningar när företrädare med en i huvudsak naturvetenskaplig inriktning ska bedöma forskare med en mer beteendevetenskaplig inriktning.

Ett sätt att lösa problemet med den ökade arbetsbelastningen är att etablera flera lokala forskningsetiska kommittéer. Man kan sålunda avlasta de befintliga kommittéerna med bibehållna bedömningsgrunder och arbetssätt. Ett annat sätt att minska arbetsbelastningen är att ändra på fokus vid bedömningen av ett projekt. Man kan avlasta kommittéernas arbetsbörda genom att istället för att specialgranska den vetenskapliga kvaliteten av ett forskningsprojekt, fokusera på *rättvisaspekterna i urvalet av försökspersoner, granskning av riskaspekter och informerat samtycke*. Eftersom detta förslag också innebär en ändring i fokuseringen av bedömningsgrunderna ska vi kort ge en bakgrund för denna.

Forskningsetiska skandaler

Tuskegee-skandalen (1932–1972):

I studien ingick till en början 400 manliga afroamerikaner med diagnostiserad syfilis samt 200 som kontrollgrupp. Syftet var att studera spontanförloppet av syfilis. Med jämna mellanrum togs blodprov och även lumbalpunktion; försökspersonerna informerades om att de hade »dåligt blod» och att blodtappningen samt lumbalpunktionen var ett

led i behandlingen. När penicillin blev allmänt kommersiellt tillgängligt under 1950-talet såg man till att försökspersonerna inte fick antibiotika även om de skulle söka för andra antibiotikakrävande åkommor. Detta skulle störa studiet av spontanförloppet. Efter 14 år såg man att dödligheten i syfilisgruppen var dubbelt så stor som i kontrollgruppen. Studien genomfördes av forskare i samarbete med lokala och federala hälsomyndigheter. Det skrevs 13 artiklar som publicerades i internationellt erkända tidskrifter [5].

Strålningsexperimenten (1944–1974): Bakgrunden till dessa experiment var en olycka som ägde rum inom Manhattanprojektet i Los Alamos, då en forskare blev kontaminerad med plutonium. Ämnets långsiktiga effekter var okända och man beslutade sig för att genomföra studier för att få klarhet i vilka risker man utsatte personalen för. Experimenten genomfördes som ett samarbete mellan först Manhattanprojektet, senare Atomenergikommissionen, och olika universitetsinstitutioner – inte sällan har det varit frågan om framstående forskare. Bland exempel på experiment kan nämnas injektioner av plutonium i studiesyfte på ovetande försökspersoner, exponering av fattiga gravida kvinnor med radioaktivt järn samt ett antal studier av militär personal, små barn och fångar som utsatts för joniserande strålning. I vissa studier var det ibland frågan om stora risker, det var dålig eller ingen information och experimenten utfördes på svaga grupper [6].

Vipeholmsexperimenten (1946–1953): Även Sverige har haft sina forskningsetiska skandaler. Vipeholmsexperimenten rörde sig om experimentella studier av relationen mellan kolhydratexponering och förekomsten av karies. En grupp gav man 24 stora kolor per dag under en tvåårsperiod, och man såg att antalet hål i tänderna steg kraftigare jämfört med en kontrollgrupp som enbart fick socker i samband med måltiderna. Dessa samhällsodontologiska studier genomfördes av svenska forskare med hög vetenskaplig kompetens. Flera av de involverade forskarna blev sedan professorer vid tandläkarhögskolorna. Studierna var värdefulla i så motto att de gav anledning till en fördjupad förståelse av uppkomstmekanismerna vid tandröta. De gav vidare anledning till förebyggande åtgärder inom folk-tandvården, bland annat med introduktionen av begreppet lördagsgodis [7]. Vipeholmsexperimenten genomfördes på en grupp av människor – förstånds-handikappade i olika åldrar – som inte själva hade någon gagn av att delta eller av den kunskap som producerades. De utsattes för smärta på grund av hålen i tänderna och i samband med att hålen så

småningom lagades. Försökspersonerna eller deras anhöriga hade inte fått information och inga hade gett sitt samtycke utom de ansvariga för Vipeholmsanstalten.

De två först nämnda typerna av försök gav upphov till starka reaktioner. Tuskegee-studien väckte skandal i USA när pressen avslöjade den och ledde till »The president's commission on bioethic», vars rapport, Belmontrapporten, blivit vägledande för biomedicinsk forskning. Strålningsexperimenten ledde till en stor utredning. Den svenska Vipeholmsstudien har än så länge endast lett till publikationer.

Ser man på dessa tre forskningsetiska skandaler, så behöver man inte specialstudera metodologin för att finna dem skandalösa. Det räcker att undersöka vad man utsatt försökspersonerna för vad gäller risker, lidande och brist på frivillighet. Vi menar att för att hindra dessa hade det räckt att fokusera på en helt annan fråga, nämligen: Hur behandlar vi försökspersoner? Frågan om dessa försök var metodologiskt sunda är irrelevant; behandlingen av försökspersonerna räcker för att klassificera dem som etiskt oacceptabla.

Rättvisa i urvalet

Som framgår av ovanstående exempel har de olika experimenten genomförts av forskare, ofta i samarbete med välrenommerade universitetsinstitutioner/sjukhus. Det forskningsetiska problemet i dessa försök och terapeutiska studier är inte att experimenten är dåligt planerade eller att resultaten inte får goda/nyttiga konsekvenser. Problemet i flertalet fall har varit att försökspersonerna antingen inte varit frivilliga, inte fått adekvat information eller varit direkt vilseledda av bristfällig och felaktig information – samt att försöken varit riskfyllda och lett till svåra lidanden. I de fall då försökspersonerna har givit sitt samtycke har det i flertalet fall varit mot bakgrund av inadekvat information.

Valet av försökspersoner är ur rättvisesynpunkt också diskutabelt i de flesta fall. Det som är ett genomgående drag vid de flesta av de nämnda experimenten är att det är svaga grupper, som kroniskt sjuka, terminalt sjuka, foster, barn, oligofrena, fattiga gravida kvinnor, etniska minoritetsgrupper och fångar. Det är endast i ett fåtal fall som försökspersonerna själva kan tänkas få gagn av resultaten. Försöken kunde lika gärna ha genomförts på helt andra grupper. Man har i många fall utsatt försökspersonerna för ett risktagande som de dessutom inte fått adekvat information om.

När man ser på den forskningsetiska historien så är det självfallet problema-

tiskt att tillämpa nutidens värderingar på dåtidens handlingar. Vid tidpunkten för många av de experiment som nämnts ovan har man haft en helt annan människosyn, kanske speciellt vad gäller synen på barn och förståndshandikappade [6].

Vi är här inte ute efter att peka ut forskare som tidigare genomfört medicinsk forskning som vi i dag skulle rubricera som oetisk. Även om vi redan med Nürnbergdeklarationen får en betoning av hänsynen till den enskilda människans intressen och respekt för dennas autonomi, är det först de senaste decennierna dessa värderingar har slagit genom inom det medicinska forskarsamhället. Reaktionen på Nürnbergdeklarationen sammanfattades av Jay Katz som: »*This was a good code for barbarians, but unnecessary for ordinary physicians*» [6].

Ändra sammansättningen av kommittéerna

Den forskningsetiska granskning som nu görs i de forskningsetiska kommittéerna förefaller i alltför hög grad vara fokuserad på intresset för forskningens kvalitet. Man har genom denna fokusering blivit en resurs och samtalspartner för forskare inom den medicinska fakulteten. I den omfattning kommittéerna har tid och kompetens att genomföra en sådan granskning av exempelvis metodologiska aspekter, är det självfallet en tillgång. En preliminär bedömning av ett forskningsprojekts vetenskapliga kvalitet är självfallet av forskningsetisk relevans. Maximen »dålig forskning är dålig etik» är klart etiskt relevant.

Men i ett läge där det finns ett stigande antal ärenden och de forskningsetiska kommittéerna går på gränsen av vad de klarar av, aktualiseras frågan om den vetenskapliga kvalitetsgranskningen av ett projekt inte i högre grad borde höra hemma på institutionsnivå och forskningsråd. Instituterna kunde på så sätt koncentrera sig på granskning av *rättvisaspekter på valet av försökspersoner, risker för försökspersoner och om informerat samtycke inhämtats på lämpligt sätt*. Detta utesluter inte att man i vissa fall kan beakta forskningens kvalitet och i mån av tid vara en serviceinstans för forskarna.

Med en sådan ändring öppnas också möjligheter att ändra på sammansättningen av de forskningsetiska kommittéerna. Om man fokuserar på den vetenskapliga kvalitetsgranskningen krävs hög vetenskaplig kompetens av medlemmarna. Med ett ändrat fokus är kraven på vetenskaplig kompetens inte lika påtagliga, även om begreppet adekvat information ibland kräver detaljerad kunskap om forskningsprotokollet.

Men vi föreslår inte heller att representationen från forskarsamhället ska upphöra. Det man kan tänka sig är en sammansättning där exempelvis hälften kommer från forskarsamhället och den andra hälften består av representanter från allmänheten. Detta skulle kunna bidra till att öka allmänhetens förtroende för den medicinska forskningen.

Fakulteterna bör kontrollera den vetenskapliga kvaliteten

Med det förslag som skisseras ovan försvinner naturligtvis till en del möjligheterna till en djupare kontroll av den metodologiska uppläggningsen. Det är ju också tanken bakom förslaget att fokus i granskningen ska förändras. Den vetenskapliga kvalitetsgranskningen bör i huvudsak vara avslutad när ansökan kommer till den forskningsetiska kommittén. Granskningen bör ha skett i seminarier och/eller diskussioner på institutionerna och i andra sammanhang. Saknas sådana möjligheter bör kanske fakulteterna se över sin organisation, så att sådana möjligheter finns.

Vi tror inte heller att det är ett problem att bedöma om det görs »onödig forskning». Förmodligen finns det en del sådan, och det är inte särskilt troligt att de forskningsetiska kommittéerna är speciellt väl lämpade att bedöma detta; mycket tyder också på att sådana bedömningar inte heller görs i någon större utsträckning.

Både vad gäller metodbedömning och bedömning av vetenskaplig relevans, så lyckas ju övriga vetenskapsråden hantera detta (med mer eller mindre framgång). Vi har svårt att tro att det är vanligt förekommande att bristerna i dessa avseenden är särskilt stora i de projekt som sänds till de forskningsetiska kommittéerna. Finns det särskilda områden där bristerna är stora, så bör detta åtgärdas via fakulteterna med bättre utbildning och handledning; inte genom att de forskningsetiska kommittéerna ägnar sig åt detta.

Det finns dock en viss typ av metod- och kvalitetsbedömning som de forskningsetiska kommittéerna bör ägna sig åt. Det är samspelet mellan metodval och konsekvenser för försökspersonerna. Här kan dock påpekas att då det gäller läkemedelsprövningar gör Läkemedelsverket en kvalificerad bedömning av säkerhetsfrågor, toxikologi och relevans, vilket betyder att de forskningsetiska kommittéerna idag gör ett visst dubbelarbete.

Genom den minskning av arbetsbördan som detta förslag innebär, öppnas också en möjlighet för att de forskningsetiska kommittéerna kan ta initiativ till att följa upp att projekt genomförs på det sätt som de godkänts. Något som idag sker ytterst sällan.

Referenser

1. Andrén CG. Forskningsetisk prövning. Organisation, information och utbildning. Betänkande av forskningsetiska utredningen. SOU 1989:74.
2. Lönöe N, Welin S. Medicinska forskningsetikkommittéer. Två fallstudier. Rapport till kommittén om forskningsetik. Stockholm: Kommittén om forskningsetik, 1998.
3. Etiska deklARATIONER och riktlinjer för hälso- och sjukvården och det sociala området. Stockholm: Statens medicinsk-etiska råd, 1990.
4. Riktlinjer för etisk värdering av medicinsk humanforskning. Forskningsetisk policy och organisation i Sverige. Stockholm: Medicinska forskningsrådet, 1996. MFR-rapport 2.
5. Caplan AL, Edgar H, King PA, Jones JH. Twenty years after. The legacy of the Tuskegee syphilis study. Hasting center report, 1992; 22: 29-40.
6. The human radiation experiments. Final report of the President's advisory committee. Oxford: Oxford University Press, 1996.
7. Petersson B. The mentally retarded as research subjects. A research ethics study of the Vipeholm investigation of 1954-1955. Göteborg: Centre for research ethics, 1993. Studies in research ethics no. 3.