

Förslag om etisk forskningsgranskning har juridisk slagsida och bör omprövas

I en remissbehandlad PM från Utbildningsdepartementet föreslås en organisation för etisk prövning av forskningsprojekt i vilka ingår försökspersoner. Om förslaget, som nu gått vidare till lagrådet, antas kommer byråkratin att öka utan att försökspersonernas säkerhet förbättras. Förslaget ger mer tyngd åt legala aspekter än åt etisk kompetens. Att beslut fattade av etisk nämnd skall kunna överklagas vittnar om okunskap om grunderna för etiska ställningstagande. PC Jersild har i annat sammanhang skrivit: »Jurister är nog bra på juridik men inte då det gäller bioetik«. Det finns all anledning att kräva en genomgripande omarbetning av lagförslaget.

ROLF ZETTERSTRÖM

professor, Acta Paediatrica, Karolinska sjukhuset, Stockholm
 rolf.zetterstrom@actapaediatrica.se

■ Efter det att Sverige undertecknat den europeiska konventionen om mänskliga rättigheter och biomedicin har Utbildningsdepartementet lagt fram en PM med titeln »Etikprövning av forskning som avser människor« (Ds 2001:62) med förslag till svensk lagstiftning. (Ett lagförslag överlämnades den 28 februari till lagrådet för prövning.)

Den väsentligaste frågan är om förslagens genomförande kommer att förbättra försökspersonernas säkerhet och integritet. Ett annat problem är huruvida det kommer att ändra villkoren för den kliniska forskning som är nödvändig om den höga nivån på svensk hälso- och sjukvård skall bibehållas.

Sex regionala etiska nämnder

Lagförslaget innebär att den etiska prövningen av forskningsprojekt som utförs på friska eller sjuka försökspersoner och/eller mänskligt material skall genomföras på ett sätt som liknar det som tillämpas vid våra förvaltningsdomstolar. Ledamöterna i de föreslagna sex regionala etiska nämnderna skall således förordnas av regeringen, och ordföranden skall ha domarkompetens. För den händelse den projektansvarige inte accepterar den regionala nämndens beslut, skall denne ha möjlighet att överklaga i en central, av regeringen tillsatt, nämnd.

Lagförslaget ogenomtänkt

Eftersom ställningstaganden till etiska frågor görs enligt helt andra principer än de som tillämpas vid rättsliga beslut är lagförslaget inte välbetänkt. I stället för

att framhålla den kliniska forskningens betydelse för rationell sjukvård nämns att »nyfikenhetsforskning« kan vara en drivkraft. Inte heller redovisas att klinisk forskning skall bedrivas enligt samma etiska principer som sedvanlig medicinsk verksamhet och i enlighet med Hippokrates ed.

Att etiska frågor är särskilt känsliga i samordnade internationella forskningsprojekt, som bedrivs i länder med skilda kulturella förhållanden, har inte uppmärksamats. Inte heller ges riktlinjer för hur fall av oförutsedda komplikationer, som också kan leda till dödsfall, skall handläggas eller vilka åtgärder som bör vidtagas om en forskare bryter mot vedertagna medicinskt etiska principer.

Medicinskt etiska principer

Lagförslaget innehåller endast en kort summering av de åtgärder som tidigare vidtagits för att garantera försökspersonernas säkerhet och autonomi. I förbigående nämns att World Medical Association (WMA) i sin Helsingforsdeklaration från 1964, senast reviderad 2000, anger att accepterade etiska principer skall tillämpas vid all forskning som omfattar försökspersoner [1]; ett ställningstagande som är baserat på Nürnberg-rättegångarna 1947. Bidragande har också varit de rapporter om oetiskt handlande i samband med klinisk forskning som publicerades under 1960-talet, bland vilka boken »Human guinea pigs« av M Pappworth (1966) väckte stor uppmärksamhet [2].

National Institutes of Health i USA (NIH) och Svenska Läkaresällskapet reagerade snabbt på WMAs deklARATION. Sålunda bestämde NIH att alla ansökningar rörande projekt omfattande för-

sökspersoner skulle vara granskade av en institutionell etisk kommitté.

Etisk delegation i Läkaresällskapet

Inom Svenska Läkaresällskapet inrättades en delegation för medicinsk etik, i vilken ingår forskare och företrädare för de fackliga organisationerna. Tack vare framstående insatser av ledamoten, psykiatern och etikforskaren Clarence Blomqvist kunde delegationen ange riktlinjer inom ett flertal områden.

Vid våra medicinska fakulteter inrättades snabbt nämnder för etisk prövning av forskningsprojekt. Medicinska forskningsrådet (MFR) beslöt för 30 år sedan att samtliga svenska forskningsprojekt som utfördes med hjälp av försökspersoner måste granskas av regionala etiska kommittéer, som i sina bedömningar skulle följa vissa angivna principer.

MFRs PM föredrogs samma år inför riksdagens socialutskott som förklarade sig vara tillfreds med där givna instruktioner. Ett gemensamt program för etisk prövning av projekt omfattande försökspersoner för de västeuropeiska länderna, utarbetades 1976 på svenskt initiativ.

Vilka är motiven?

Det skulle vara av intresse att få belyst anledningen till att vårt land, som tidigare intagit en ledande roll i Europa vad avser etisk prövning av medicinska forskningsprojekt, nu tvingas följa direktiv från Europarådets bioetikkommitté med säte i Strasbourg. Det är också angeläget att få ta del av motiven till att en medicinskt etisk verksamhet skall ledas av en domare och inte av en ledamot med dokumenterad kompetens inom medicinsk etik.

Betydelsen av klinisk forskning

Det borde ha varit självklart att betydelsen av svensk klinisk forskning blivit belyst i samband med att det läggs ett förslag till hur verksamheten skall regleras. Genom att tillämpa all ny kunskap inom cell- och molekylärbiologi har vi nu fått nya, i det närmaste ofattbara möjligheter att förbättra förebyggande vård samt att revolutionera diagnostik och behandling vid olika sjukdomstillstånd.

Multinationella forskningsprojekt

Projekt av denna typ skall enligt förslaget prövas i det land där den huvudansvarige vistas. Att detta förfarande kan förorsaka missförstånd och också med-

föra risk för att vissa projekt inte kan genomföras tycks inte ha varit klart för förslagsställarna. Behovet av att de etiska frågorna i multinationella projekt bedöms i varje enskilt land exemplifierades vid ett symposium i Mexico City 1980 och vid ännu ett i Manila några år senare [3].

Vid båda konferenserna rapporterades att flera etiska prövningar av vacciner och läkemedel genomförts i olika länder. Man meddelade också att många europeiska och amerikanska forskare genomfört projekt som helt saknat relevans för de länder i vilka undersökningarna genomförts. Begreppet »forskningsneokolonialism« nämndes flera gånger.

Forskning på barn

I Utbildningsdepartementets PM förordas att vårdnadshavaren skall besluta rörande projekt i vilka minderåriga (under 18 år) är försökspersoner. Ungdomar som är 15–18 år skall dock ha rätt att yttra sig. Förslaget, som bygger på den lagstadgade myndighetsåldern och föräldrabalken, tar inte hänsyn till att barn som är mellan 7 och 15 år mycket väl kan förstå syftet med ett forskningsprojekt och också kan ta ställning till eventuella risker och obehag.

Frågan om utnyttjandet av barn i forskningsprojekt är speciellt känslig då det gäller barn som ännu inte uppnått skolåldern eller som är funktionshindrade. En så pass enkel undersökning som att ta blod från ett nyfött barn genom att sticka det i hälen, kan ge upphov till intensiv smärta, som också kan lämna ett bestående smärtminne [4, 5]. Därför måste forskningsprojekt som avses genomföras på nyfödda eller späda barn bedömas synnerligen omsorgsfullt.

Att det dock kan vara nödvändigt att utnyttja barn som försökspersoner har belysts i en artikel som nyligen publicerats av en grupp europeiska pediatriker [6]. Dyliga studier måste dock genomföras med all tänkbar hänsyn till barnens ännu inte fullgångna autonomi och så att de inte utsätts för onödigt smärta eller annat obehag.

I den nämnda artikeln betonas också betydelsen av att projekt i vilka barn utnyttjas som försökspersoner blir bedömda av en sakkunnig etisk kommitté, i vilken bör ingå etiker, psykolog, barnläkare, barnsjuksköterska och pediatrik forskare. Dessutom påpekas att informerat samtycke skall inhämtas av alla skolbarn likaväl som av deras föräldrar eller annan vårdnadshavare.

Vävnader och kroppsvätskor

När det gäller preparat från vävnader och prov av kroppsvätskor föreslås att prov tagna från patienter endast kan för-

Att klinisk forskning skall bedrivas enligt samma etiska principer som sedvanlig medicinsk verksamhet framgår inte av förslaget från Utbildningsdepartementet.

varas under förutsättning att vederbörande lämnat tillstånd. Förslaget har främst kritiserats från medicinsk synpunkt.

I en intervju den 23 februari 2002 i radions morgoneko med statssekreteraren i Utbildningsdepartementet ställde sig denne avvisande till kritiken. Läkare som hävdade att tagna prov skall förvaras har, enligt statssekreteraren, gjort sig till talesmän för idéer från det förgångna genom att hävda att läkaren alltid vet bäst.

Denna synpunkt bottnar i djup okunghet om betydelsen av att spara vissa prov för att kunna följa förloppet av en sjukdom eller för att senare kunna besvara mer generella frågeställningar rörande olika sjukdomars symtom och förlopp. Från principiell synpunkt råder inte heller någon skillnad mellan exempelvis en bit hud, ett hårstrå, saliv, bröstmjölk eller blod eftersom de alla innehåller celler med genetiskt material.

Många exempel finns på att sparade blodprov eller andra kroppsvätskor som insamlats vid populationsundersökningar, vid epidemier eller vid testning av blodgivare varit av stor betydelse för senare utredningar. Blodprov som insamlades i tidigare Belgiska Kongo under mitten av 1900-talet kunde exempelvis belysa att HIV-epidemin startade i Kongo i början av 1950-talet, ett fynd som är av stor betydelse för utför-

mandet av lämplig strategi för kontroll av aids.

Vid provtagning på friska försökspersoner finns inga svårigheter med att också spara insamlade prov. Vid vård av sjuka människor finns dock risk för missförstånd. Sparat material från en patient kan jämföras med en journal och bör därför vara underkastat samma sekretessbestämmelser.

Förslaget om restriktioner för att kunna spara prov är illa genomtänkt. Att tveklöst avfärda invändningarna mot detsamma är utslag av översitteri.

Oförutsedda komplikationer

Ett dödsfall vid Johns Hopkins Hospital i Baltimore, USA, i juni 2001 då en 24-årig kvinnlig frivillig försöksperson avled efter att ha inandats hexametonium i en av en institutionell granskningskommitté godkänd studie rörande »broncho-protection« och »bronchodilation« i ett astmaprojekt har väckt stor uppmärksamhet, men också lett till skärpta föreskrifter om hur universitetens etiska kommittéer skall genomföra uppgifter och om hur fall av oförutsedda komplikationer skall handläggas [7].

Sedan prodekanus för forskning vid Johns Hopkins anmält det inträffade till The US Office for Human Research Protections anmodades chefen för National Heart, Lung and Blood Institute vid NIH

att yttra sig. Bland annat anförde han att kliniska försök alltid är förenade med risker även om försöksuppläggningsen är korrekt, såsom i det aktuella fallet och i det fall då en frisk försöksperson fem år tidigare avled i samband med att ett anestetikum prövades [8].

En inspektion som därefter genomfördes vid Hopkins av US Department of Health and Human Services i mitten av juli 2001 tydde på att granskningskommittén vid universitetet brustit i vissa rutiner såsom i kontrollen av att försökspersonerna lämnat ett informerat samtycke, av att ha tillåtit bruket av läkemedel som inte var godkända, och för att ha försummat rapporteringen av inträffade komplikationer. Man ansåg att dessa försummelse kunde ha medfört att försökspersonerna utsatts för onödiga risker.

Lärdomar

Tänkbara lärdomar av dödsfallet vid Hopkins har diskuterats i en ledare i Lancet [9]. I denna betonas vikten av att försökspersonernas autonomi respekteras och att de inte utsätts för otillbörliga påtryckningar. Det framhålls också att en förutsättning för att försökspersonerna skall kunna åtnjuta bästa möjliga säkerhet är att alla blivande kliniska forskare har en allsidig utbildning i etik. Kunskap av denna typ är väsentligare än ett komplicerat byråkratiskt kontrollsystem.

Riskerna svårbedömda

Riskerna i samband med vetenskapliga undersökningar på sjuka försökspersoner kan vara svårbedömda. Det illustreras av handläggningen av ett dödsfall 1999 i Philadelphia efter ett försök till genterapi med en vektor av adenovirus på en patient med ornitintranscarbamylasdefekt [8].

Efter anmälan till ministern för hälso- och socialvård anmodades The Institute of Medicine att granska de regler som gäller för försökspersoner i kliniska forskningsprojekt. Efter utredning framhölls att skyddsnetet är säkrast om projekt av denna typ bedöms av fristående, icke statliga nämnder med ledamöter som har hög kompetens.

Upptäckt och åtgärd vid oetiskt beteende

Inte så sällan finns det skäl till att försökspersoner kan misstänka att de fått vilseledande eller otillräcklig information då de givit sitt tillstånd till en undersökning [10]. Deras kännedom om hur de kan få eventuella misstankar utredda bör öka tilliten till de forskningsprojekt i vilka de deltar.

Annan personal, än de som bedriver aktuella forskningsprojekt, kan också

Eftersom ställningstaganden till etiska frågor görs enligt helt andra principer än de som tillämpas vid rättsliga beslut är lagförslaget inte välbetänkt. Inte heller redovisas att klinisk forskning skall bedrivas enligt samma etiska principer som sedvanlig medicinsk verksamhet och i enlighet med Hippokrates ed.

upptäcka överträdelser mot god forskningsetik. Att en »whistleblower« dock riskerar att mötas av motangrepp och omfattande svårigheter beskrivs i en artikel i den norska tidskriften Universitas [11].

Vetenskaplig publicering

Att etiska principer kan ha åsidosatts kan också upptäckas vid den redaktionella granskningen av inkomna vetenskapliga artiklar. Redaktörerna för europeiska biomedicinska tidskrifter har kommit överens om att kontrollera att studier på människor godkänts av institutionella etiska kommittéer. En granskning av inhämtat protokoll kan också visa att studien varit mer omfattande än vad som medgivits av den etiska kommittén som granskat projektet.

Eftersom det inte bör räcka med att endast refusera manuskript vars resultat bygger på oetiska undersökningar är det angeläget att tidskrifterna håller en enhetlig linje vid handläggningen av dylika artiklar. Om en gemensam lagstiftning skall gälla inom EU är det angeläget att också ta upp vilka åtgärder tidskriftsredaktionerna skall vidta vid upptäckt av att försökspersoner utnyttjats på ett oetiskt sätt.

Tillsynsmyndighet

I Utbildningsdepartementets PM föreslås Socialstyrelsen och Läkemedelsverket som lämpliga tillsynsmyndighe-

ter. Eftersom en uppdelning på flera händer kan leda till osäkerhet beträffande lämplig instans torde det vara att föredra att samtliga ärenden sänds till en och samma myndighet.

Det är angeläget att alla ärenden rörande oväntade komplikationer eller misstänkta brott mot etiska regler handläggs på ett enhetligt sätt. Det förefaller lämpligast att fall som inträffar på sjukhus i första hand anmäls till sjukhusledningen, och att fall som inträffar utanför sjukhusen anmäls till rektor eller annan lämplig instans vid universitet och högskolor.

Ekonomiska aspekter

Eftersom den etiska prövningen av forskningsprojekt som omfattar försökspersoner måste genomföras med stor omsorg och sakkunskap fordras att nämndernas ledamöter har tillfredsställande kompetens och tillräckligt med tid för att fullgöra sina uppgifter. Verksamheten kräver därför stora ekonomiska resurser, vilket också påpekats i ett yttrande från Johns Hopkins. Förslaget att forskarna själva skall svara för driften genom ett avgiftssystem är dock inte välbetänkt.

Referenslista

1. Ethical principles for medical research involving human subjects. World Medical Association Declaration of Helsinki 7-10, 2000.
2. Pappworth MH. Human guinea pigs. London: Routledge & P Kegan, 1966.
3. Medical ethics and medical education. XIVth CIOMS Round Table Conference. Bankowski Z, Bomardelli JV, editors. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences, 1981.
4. Schollin J. Sackaros minskar smärta hos nyfödda, optimala doser dock okända. Läkartidningen 2001;98:4970-5.
5. Zetterström R. Neurofysiologiska och kliniska aspekter på att en sockerlösning i munnen lindrar nyföddas smärta. Läkartidningen. Under publicering.
6. Sauer P. Research in children. A report of the Ethics Working Group of the CESP. Eur J Pediatr 2002;161:1-5.
7. Marshall E. Volunteer's death prompts review. Science 2001;292:2226-7.
8. Marshall E. Gene therapy on trial. Science 2000;288:951-5.
9. Editorial. Improving the safety of patients during clinical research. Lancet 2001;357:2067.
10. Tattersall, MHN. Examining informed consent to cancer clinical trials. Lancet 2001;358:1742.
11. Claussen U, Halaas A. En forskerfiende. Et lite barn dör under et medisinsk försök på Rikshospitalet. En kjent professor og overlege slår alarm. Det kommer til å koste ham dyrt. Universitas 2001;20:22-3.