

Forskning utan etikprövning förekommer – ofta slarv bakom

Granskning av publikationer från Karolinska institutet 2006

BERNT LINDELÖF, professor, överläkare, hudkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna; ledamot
bernt.lindelof@karolinska.se

PIERRE LAFOLIE, docent, överläkare, vetenskaplig sekreterare

PERNILLA ASP, fil kand, administrativ sekreterare

OLOF FORSSBERG, f d hovrättslagman, ordförande; samtliga regionala etikprövningsnämnden i Stockholm, avdelning 1



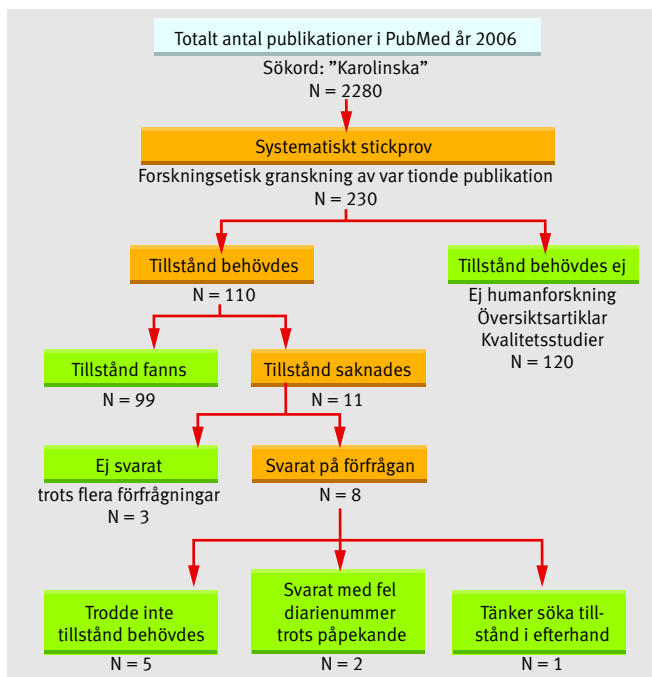
Ett gott forskningsetiskt förhållningssätt börjar hos forskaren själv, och det är viktigt att ha hög etisk medvetenhet inom forskarsamhället. Kunskapskrav måste vägas mot skyddskrav för individen och forskningspersonens autonomi och integritet. Omsorgen om den som är föremål för medicinsk forskning måste alltid gå före vetenskapens och samhällets intresse. Allmänhetens förtroende för forskning är också i hög grad förknippad med hur forskningen hanterar etiska frågor. Det finns flera internationella regelverk och riktlinjer som uttrycker vilka etiska regler som gäller vid forskning där människor ingår, främst Helsingforsdeklarationen [1].

Ny lag träder i kraft

Sverige har en lång tradition av etikkommittéer knutna till de medicinska fakulteterna som granskat den medicinska forskningen. Före den 1 januari 2004 fanns dock ingen lagstiftning i forskningsetiska frågor. Då trädde lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor och förordningen (2003:615) med samma namn i kraft. Lagstiftningen innebar, förutom att den angav allmänna utgångspunkter för etikprövningen, att det inrättades sex regionala etikprövningsnämnder, placerade i Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå och Uppsala, för att göra etikprövningen.

För att publicera en vetenskaplig studie kräver i dag många tidskrifter att författaren bifogar bevis på att studien genomgått forskningsetisk granskning innan den påbörjades [2, 3]. Detta är i linje med Helsingforsdeklarationen (27 §), där det framgår att studier som avviker från deklarationens principer inte ska publiceras. Denna paragraf efterföljs tyvärr inte fullt ut. Endast i 71 procent av publicerade studier i sex ledande anesthesiologitidskrifter dokumenterades att forskningsetisk granskning gjorts [4]. En studie som inte etikgranskats formellt kan dock vara genomförd helt i linje med Helsingforsdeklarationen i övrigt.

Syftet med denna studie har varit var att analysera om publicerade studier utgående från Karolinska institutet år 2006



Figur 1. Granskning av forskningsetiska tillstånd vid Karolinska institutet 2006.

genomgått forskningsetisk granskning. Bedömningarna grundade sig på nuvarande lagstiftnings definitioner och tillämpning av forskning trots att flertalet studier genomgått forskningsetisk prövning före etikprövningslagens ikraftträdande. Huvudfrågeställningen har varit att utvärdera om det förekommer forskning utan etikprövning. Sekundärt har vi undersökt i vilken utsträckning detta i så fall skett och – när etikprövning ägt rum – om den publicerade studien stämde överens med innehållet i den etikansökan som gjorts. Vidare har vi tittat på hur lång tid som gått från det etiska godkännandet till dess studien avslutades.

METOD

Vid sökning i PubMed för perioden 1 januari till och med 31 december 2006 hittade vi 2 280 publikationer med »Karolinska« i fältet »Affiliation«. Därefter valdes var tionde publikation ut för forskningsetisk granskning. Av dessa 230 publikationer bedömdes att det i 111 fall krävdes forskningsetiskt godkännande.

Insamling av etikansökningarna

I de 111 fallen skickades via mejl förfrågningar om diarienummer för etikansökan till de korresponderande författarna. I förfrågan informerades författarna om att det gällde en studie och att resultatet skulle sammanställas i statistisk form utan uppgifter om enskild forskare eller projekt. Om korresponde-

SAMMANFATTAT

Forskning utan etikprövning har förekommit i viss utsträckning.

Orsaken verkar snarare vara slarv än ett medvetet avstående från att ansöka om etisk granskning.

Samstämmigheten mellan ansökan och publikationen har varit god med få undantag.

Många studier hade äldre forskningsetiska godkännanden.

rande författare inte svarade på två förfrågningar skickades en eller i sista hand två förfrågningar till den siste författaren. Vid uteblivna svar i alla försök kontrollerades att angivna mejladresser var aktiva. När vi erhållit diarienummer från författarna för deras etikansökningar beställde vi akterna i ärendena från respektive etikkommitté. I ett fall argumenterade författaren mot att etiktillstånd behövdes och bedömdes ha rätt. I ett annat fall angav författaren ett diarienummer som kunde återfinnas i arkiven men där arkivmappen var tom. I detta fall bedömde vi att ansökan och publikationen stämde utan att granskningen fullföljdes.

Granskning av etikansökningarna

Etikansökan och beslutet jämfördes med den publicerade studien, varpå samstämmigheten graderades. Diskrepanser som vi uppmärksammade var bl a följande:

- Avvikelser i fråga om antalet forskningspersoner.
- Ändrade kriterier för urval av forskningspersoner.
- Ändring av antalet centra.
- Avsaknad av uppgift om kontakt tagits med anhöriga.
- Biologiskt material från utlandet eller andra centra hantearades utan att det framgick av ansökan.
- Forskningspersonerna gavs behandlingar som inte angetts i ansökan.

RESULTAT

Av de 110 granskade studierna som bedömdes behöva forskningsetiskt tillstånd saknade 11 tillstånd (Figur 1). Trots att forskarna således hade tillstånd i 99 studier var detta angivet endast i 83 publikationer. Tiden från det tillståndet meddelats till studien var avslutad varierade från ett till 19 år (median sex år). I 20 fall fanns mer än ett forskningsetiskt tillstånd – två i 14 fall, tre i fem fall och fem i ett fall. Samstämmigheten mellan ansökan och publicerad studie bedömdes i 89 studier som fullgod, i fyra studier som ganska god, i fyra studier som delvis god och i två studier som dålig. Av de återopade tillstånden hade 121 lämnats av de tidigare etikkommittéerna och endast 13 av den nya regionala etikprövningsnämnden.

Grunderna för etikprövningen av forskningen för de publikationer som bedömdes behöva tillstånd har sammanfattats i Tabell I. Den vanligaste grunden var att forskningen utfördes med en metod som syftade till att påverka forskningspersonen fysiskt eller psykiskt. Av de 120 studier som inte behövde tillstånd var 68 djurstudier, 41 översiktsartiklar, fem kvalitetsstudier och sex övriga studier, t ex elevarbeten.

För de elva studier som saknade tillstånd var grunderna för att etikprövning behövdes följande: I åtta studier behandlades känsliga personuppgifter utan samtycke, i två studier användes metoder som påverkade forskningspersonerna fysiskt eller psykiskt och i en studie handlade det om att forskningen innebar fysiska ingrepp på forskningspersonerna.

Forskningspersoner rekryterade enbart från utlandet, främst från u-länder, förekom i tolv studier. Av dessa hade tio forskningsetiskt tillstånd från både Sverige och respektive land. Tillstånden stämde helt med publikationen. En studie hade tillstånd enbart från Sverige som bara stämde till en del och en studie hade tillstånd från utlandet men inget från Sverige.

I de flesta fall kunde forskarna omedelbart svara med angivande av vilka godkännanden som låg till grund för det publicerade arbetet. I andra fall var det inte lika uppenbart. De diarienummer som skickades till oss kunde inte relateras till den publicerade studien. Vid förnyad förfrågan fick vi fler diarienummer att granska mot publikationen. Ända upp till fem tillstånd angavs i ett fall. I dessa fall med flera tillstånd utgjorde

TABELL I. Grunderna för att etikprövning av forskning som avser människor behövdes för 110 av 230 granskade publikationer.

Grund för etisk prövning ¹	Antal publikationer ² (procent)
Behandling av känsliga personuppgifter utan samtycke	42 (26)
Behandling av personuppgifter om brott utan samtycke	1 (1)
Fysiskt ingrepp på en forskningsperson	37 (23)
Metod som syftar till att påverka forskningspersonen fysiskt eller psykiskt	53 (33)
Studier på biologiskt material från levande som kan härledas	24 (15)
Fysiskt ingrepp på avliden	0 (0)
Studier på biologiskt material från avliden som kan härledas	3 (2)

¹ Enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.

² En enskild studie kunde ha flera grunder.

»Frågan om hur gammalt ett godkännande kan bli utan att bli föremål för förnyad prövning bör därför uppmärksammas.«

publikationen en mix av frågeställningar från olika ansökningar, där inget godkännande svarade direkt mot den publicerade studien. Dessa artiklar med multipla godkännanden, där inget enskilt godkännande egentligen hänförde sig till publikationen, valde vi att klassa in i den skala som vi använde, dvs vi sorterade inte ut dem som oacceptabla. Etikprövningslagen anger tydligt att samtycket från forskningspersonen ska vara uttryckligt och preciserat till viss forskning (17 §). Av detta följer enligt vår uppfattning att det inte är förenligt att förlita sig på flera godkännanden som var och en täcker olika delar av ett forskningsprojekt.

DISKUSSION

I 10 procent av de granskade studierna saknades forskningsetiskt tillstånd. Vi bedömer dock att studierna hade kunnat godkännas med vissa ändringar om ansökan hade gjorts. Att ansöka i efterhand är dock inte möjligt, som författarna till en studie angav. Vi bedömer också att den nya lagstiftningen i framtiden kommer att minska antalet studier utan tillstånd, eftersom lagen inte fanns då de flesta studierna i denna undersökning gjordes.

Uppgift om tillstånd publiceras inte

Stickprovets representativitet kan diskuteras, men vår bedömning är att systematiken och omfattningen gör att den på ett tillräckligt säkert sätt speglar de studier som publicerades år 2006. Eftersom vi sökte på ordet »Karolinska« ingick arbeten som hänvisade till såväl Karolinska institutet som Karolinska Universitetssjukhuset. Av stickprovets 230 arbeten utgjordes således knappt hälften (110) av klinisk intervention, som vi bedömde behövde granskas av en forskningsetisk nämnd. Det förvånade oss att i de fall tillstånd ändå fanns, uppgift om detta

»I vissa fall upplevde vi i kontakten med forskarna att de var oväntat okunniga om gällande lagar och regler.«

angavs i endast 84 procent av publikationerna. Det kan tyda på att tidskrifterna av utrymmesskäl inte anger att tillstånd finns men att de efterfrågat detta under referentgranskningsprocessen eller helt enkelt inte efterfrågat detta.

Gamla godkännande

Den stora spridningen när det gäller tiden för slutförande av studierna (1–19 år, median 6 år) är möjligen ett bekymmer. Det kan inte förväntas att godkännanden som ligger ett eller två decennier bakåt i tiden på ett relevant sätt fyller de krav som dagens lagstiftning ställer på information och samtycke eller på tillämpning av biobankslagen och personuppgiftslagen. De studier som tagit lång tid utgjordes framför allt av longitudinella registerstudier och endast i få fall av kliniska interventionsstudier. Frågan om hur gammalt ett godkännande kan bli utan att bli föremål för förnyad prövning bör därför uppmärksammas. Internationellt finns här olika praxis, med amerikanskt regelverk som den skarpaste med krav på omprövning av etikgodkännanden årligen (CFR 46.109e) [5].

I Sverige upphör ett godkännande som en regional etikprövningsnämnd lämnat om forskningen inte har påbörjats senast inom två år efter det att beslutet om godkännande vann laga kraft. Däremot innehåller lagstiftningen ingen bortre tidsgräns. De flesta studier som bedöms av etikprövningsnämnden har dock en definierad tidsperiod för genomförandet, t ex läkemedelsstudier. En bortre tidsgräns saknas dock för t ex studier där man samlar in material till biobanker eller studier där man konsekutivt undersöker patienter med sällsynta diagnoser. Det finns också ett krav att lämna in en ändringsansökan eller ansökan om ny etikprövning om det under forskningens utförande inträffar omständigheter som kan innebära att forskningens förutsättningar ändras på något väsentligt sätt. Här finns således ett ansvar hos forskningshuvudmannen att överväga huruvida sådana väsentliga ändringar inom den egna eller annans forskning inträffat att det finns skäl för en ny etikprövning.

Gråzon

Utfallet där 94 procent bedömdes ha god eller mycket god överensstämmelse mellan godkännande och publikation ser vi som ett förhållandevis positivt resultat. De 6 procent som bedömdes ha ganska låg eller låg samstämmighet kan huvudsakligen hänföras till godkännanden som hade lämnats före etikprövningslagens ikraftträdande. Det hindrar dock inte att denna forskning utgör en gråzon till vad som kan betraktas som godkänt i dag från legal synpunkt, och det är viktigt att betona

att det är huvudmannens ansvar att se till att forskningen utförs i enlighet med etikgodkännandet.

Oväntad okunskap

I vissa fall upplevde vi i kontakten med forskarna att de var oväntat okunniga om gällande lagar och regler. Det förefaller vid en enkel Internetsökning på utbildning i etik respektive i etikansökan som om flertalet kurser och utbildningar, kanske med all rätt, ägnar sig åt etikfrågor i första hand och i mindre utsträckning åt formalia och procedurfrågor. Viss hjälp finns dock att få på området, t ex på etikprövningsnämndernas webbplats <www.epn.se> eller via kurslitteratur [6].

Okklarheter i studier utomlands

I vår granskning noterade vi att en hel del studier gjordes utomlands. De flesta studierna hade etiktillstånd både i Sverige och i det land där studien genomfördes. Före etikprövningslagens tillkomst var förutsättningarna för etikprövningen på detta område något oklara. Riktlinjer fanns dock från Medicinska forskningsrådet [7]. Etiskt godkännande från samtliga medverkande länder i enlighet med deras regler krävdes. Forskarna måste försöka se till att försökspersonerna förstod vad medverkan i projekten innebar och man uppmanades att inte välja forskningspersoner från u-länder om forskningen lika gärna kunde utföras i ett i-land. Ett problem var att flera u-länder tidigare saknade egna etikkommittéer. Enligt etikprövningslagen (5 §) krävs nu endast etikprövningstillstånd för den del av forskningen som sker i Sverige, t ex bearbetning av ett insamlat material. I en sådan situation måste det således klart framgå i ansökan till etikprövningsnämnden vad som ska utföras i Sverige respektive i utlandet.

Ändringar i lagen

I proposition 2007/08:44 »Vissa etikprövningsfrågor m m« har föreslagits vissa ändringar i etikprövningslagen. Bland annat föreslås en ny definition av begreppet forskning. Vidare föreslås att forskning som innefattar behandling av känsliga personuppgifter ska etikprövas, oavsett om forskningspersonen lämnat sitt uttryckliga samtycke eller inte.

KONKLUSION

Vår slutsats är att forskning utan etikprövning förekommer i viss utsträckning. Orsaken verkar snarare vara slarv än ett medvetet avstående från att ansöka om etisk granskning. Samstämmigheten mellan ansökan och genomförande av forskningen var god med få undantag. Många studier hade äldre forskningsetiska godkännanden och en del oklarheter fanns angående studier som huvudsakligen utfördes utomlands. Vi bedömer att etikprövningslagen innebär tydliga förbättringar inom området.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. World Medical Association. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
2. Luther F. Publishing without ethical approval. *J Orthodontics*. 2005; 32:2.
3. Lafolie P. Godkännande från forsk-

ningsetisk kommitté och informerat samtycke skall rapporteras i vetenskapliga publikationer. *Läkartidningen*. 2002;51:5180-1.

4. Myles PS, Tan N. Reporting of ethical approval and informed consent in clinical research published in

leading anesthesia journals. *Anesthesiology*. 2003;99:1209-13.

5. United States Department of Health and Human Services. <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm#46.109>

6. Lafolie P. How to write a successful application to a research ethics committee. Stockholm: Karolinska institutet, University Press; 2006.

7. MFR-rapport 2. Stockholm: Vetenskapsrådet. 2003:45-7.