

**Etikkommitteer i USA – Bakgrund och utveckling**

# Ansvarsfulla kliniska prövare krävs för minimering av risker



LARS H LUND, med dr, Solna, Stockholm  
 specialistläkare, hjärtkliniken, lars.lund@karolinska.se  
 Karolinska Universitetssjukhuset

Med kartläggningen av det humana genomet, kloning av däggdjur, etableringen av humana stamcellslinjer och andra vetenskapliga framsteg står vi inför en ny era med stora möjligheter att påverka människors hälsa. Men humanforskning innebär också svåra etiska dilemman. Under 1900-talet har vi sett dramatiska medicinska framsteg och också förbättringar i skyddet av försökspersoner (Fakta 1), men kontroverser fortsätter. Detta är en översikt över bakgrunden till och utvecklingen av etikkommittéer i USA.

**Fall 1.** År 1999 dog en ung man i en fas I-studie av genterapi, ledd av en klinisk prövare vid University of Pennsylvania, som också var delägare i det sponsrande företaget. En adenovirusvektor, innehållande genen för ornitintranskarnbamylos (OTC), gavs intravenöst i förhoppning om att den skulle ersätta en defekt gen. Patienten utvecklade snabbt systemisk inflammation och avled. Levande vektorer är kända för att orsaka inflammation, och i djurförsök hade en apa dött efter en hög dos vektor.

National Institutes of Health (NIH) är den stora statliga organisationen som finansierar en majoritet av amerikansk forskning och också har viss roll i översynen. NIH hade godkänt protokollet, då vinsterna ansågs uppväga riskerna, trots att OTC-brist inte är letalt. Prövarna hävdade att patienten och fadern hade blivit fullständigt informerade om riskerna, medan fadern hävdade att riskerna inte varit adekvat förmedlade. Detta ansågs vara det första dödsfallet vid genterapi, men efter anmodan registrerades flera dödsfall i studier vid Harvard, och NIH fick in totalt 652 anmälningar om »adverse events« vid genterapi studier.

Detta skedde trots Nürnbergekodexen [1], Helsingforsdeklarationen [2], den amerikanska Belmontrapporten [3] och Title 45, Part 46 av »Code of Federal Regulations, Protection of Human Subjects« (45 CFR 46) [4], vilka etablerades under 1900-talet för att skydda försökspersoner. Det i USA viktiga 45 CFR 46 stipulerar att humanforskning skall godkännas av en »Institutional Review Board« (IRB) [4], motsvarande den svenska etikkommittén.

**Nürnbergkodexen och Helsingforsdeklarationen**

Efter andra världskriget dömdes sju tyska läkare till döden för krigs- och människorättsbrott. De hade utsatt människor i koncentrationsläger för intag av havsvatten, nedkylning i isvatten, och »explosioner« i lågtryckskammare (!). Nürnberg-rättegångarna resulterade i 1947 års Nürnbergkodex [1], som deklarerade att all humanforskning kräver informerat frivilligt samtycke, vilket fram till dess alltså inte var ett etablerat be-

**FAKTA 1 Etiska principer etablerade under 1900-talet**

Att skydda försökspersonens liv, hälsa, integritet och värdighet genom:

**Nürnbergkodexen [1]:**

- Risk- och vinstbedömning
- Informerat och frivilligt samtycke
- Möjlighet för försökspersonen att avbryta studien när som helst
- Krav att prövaren avbryter studien för den enskilde försökspersonen om skada på försökspersonen sker

**Helsingforsdeklarationen [1]:**

- Att individens rättigheter

går före samhällets

- Att skriftligt protokoll skall upprättas och godkännas av etikkommitté
- Att reglerna skall gälla även humant material (såsom celler) och data
- Att forskares jäv deklareraras

**Belmont report och 45 CFR 46 [3], specifikt för USA:**

- En Institutional Review Board (IRB), motsvarande etikkommitté, godkänner och monitorerar all humanforskning.

grepp inom medicinsk etik. Frivilligt informerat samtycke innebär att inget tvång förekommer och att försökspersonen har insikt i eventuella risker, är myndig och har förmåga att ge samtycke.

Efter andra världskriget ökade amerikanska forskningsbudgetar avsevärt. NIH-budgeten var 700 000 dollar år 1945 [5], 400 miljoner dollar år 1965 [5], och är över 27 miljarder dollar idag. The World Medical Association antog 1964 »the Declaration of Helsinki – Ethical Principles for medical research involving human subjects« [2] som utvidgade principerna från

**SAMMANFATTAT**

**Humanforskning** under 1900-talet har stridit mot en rad etiska principer, vilket har resulterat i initiativ såsom Nürnbergkodexen och Helsingforsdeklarationen.

**Huvudprinciperna** från Nürnberg och Helsingfors är att ett formellt protokoll skall finnas och godkännas av en oberoende etikkommitté och att försökspersonen skall ge frivilligt informerat samtycke.

**Motsvarigheten** till etikkommitté är i USA Institutional Review Board (IRB). Det har skett flera uppmärksammade dödsfall vid humanforskning i USA. Protokollen var godkända av

etikkommittéer, och försökspersonerna gav frivilligt informerat samtycke, men prövarna hade inte förutsett alla risker.

**Humanforskning** är nödvändig men kan inte bli helt riskfri. Protokoll är ofta för komplexa för att försökspersonens samtycke skall vara helt informerat. Etikkommittéer och informerat frivilligt samtycke är nödvändiga redskap, men det krävs också ansvarsfulla prövare för att humanforskning skall kunna fortgå med minimering av risker och fortsatt förtroende hos allmänheten.

Nürnberg och som gäller som huvudsakligt rättesnöre i Europa idag.

## Tuskegeestudien

The »Tuskegee study of untreated syphilis in the negro male« tilläts fortgå från 1932 till 1972 när projektet avslöjades av The New York Times [6]. Det statliga US Public Health Service följde 600 afroamerikanska män, de flesta med syfilis, som var informerade om att de behandlades för »bad blood«, en lokal term som användes för att beskriva en rad olika symtom. De gav frivilligt samtycke men fick gratis måltider, läkarundersökningar och begravningsförsäkring. Samtycket var alltså inte fullt informerat. I mitten av 1940-talet blev penicillin standardterapi för syfilis, men patienterna informerades inte om denna botande behandling och gavs inte möjlighet att avbryta studien.

## Beecher gjorde betydelsefull insats

Det individuellt enskilt största bidraget till skydd för försökspersoner kom på 1960-talet från en anestesilog från Boston, Henry Beecher. Han var bekymrad över att humanforskning pågick utan informerat samtycke, trots Nürnbergkodexen och Helsingforsdeklarationen. Han publicerade en rapport på över 50 studier där endast två hade informerat samtycke och många andra överskridningar förekom (Fakta 2) [5].

Beechers artikel ledde till den amerikanska Belmontrapporten och 45 CFR 46 från 1981, vilka förstärkte principerna från Nürnberg och Helsingfors och införde kravet på ett godkännande av IRB [4, 7]. Belmontrapporten proklamerar på amerikanskt vis att principerna för forskning skall innebära »respect for persons, beneficence and justice«, och 45 CFR 46 säger att alla institutioner, som bedriver humanforskning och som sponsras av NIH (och/eller godkänns av någon statlig myndighet inklusive FDA (Food and Drug Administration – motsvarande Läkemedelsverket, med ansvar för godkännande av läkemedel) skall ha en oberoende IRB.

Teoretiskt kan privat finansierad forskning undgå statliga regler. Efter George W Bushs mycket kritiserade blockering av stamcells forskning [8] etablerades faktiskt nya stamcellslinjer av ett konsortium av Howard Hughes Medical Institute (den största privata finansören av medicinsk forskning med en budget på 1,5 miljarder dollar), Juvenile Diabetes Research Foundation, och Harvard University [8]. Men man skall komma ihåg att om forskning skall leda till terapi måste terapin, och därmed också den bakomliggande forskningen, godkännas av FDA.

IRB är institutionsbunden och består av flera forskare från institutionen samt av lekmän som saknar anknytning till insti-

**»Humanforskning kommer även fortsättningsvis att innebära svåra etiska ställningstaganden. Konceptet frivilligt informerat samtycke har varit centralt under ett halvt sekel, men det är svårt att föreställa sig att alla deltagare verkligen är fullt införstådda med riskerna.«**

tutionen. Medlemmarna, både män och kvinnor, skall representera ett brett spektrum av etniska och kulturella bakgrunder. Vid Columbia University, där författaren har varit verksam, fördelas inkomna protokoll bland medlemmarna och presenteras vid regelbundna möten. Columbia får 167 miljoner dollar i NIH-medel årligen, och Columbias IRB bedömer 1 400 protokoll årligen.

**Fall 2.** År 2001 genomförde Johns Hopkins University en astmastudie. En 24-årig frisk kontroll som fick inhalera hexametonium, utvecklade akut svår andningsinsufficiens (ARDS) och dog. Som sanktion avbröts alla kliniska studier vid universitetet under utredningen, vilket omfattade 137 000 patienter i 2 200 studier. Enligt utredningen försummade universitetet att registrera hexametonium i en investigational new drug (INDR)-rapport till FDA. Prövarna försummade också att rapportera i protokollet att man hade lagt till NaHCO<sub>3</sub> i inhalationsmixen. Prövarna svarade att hexametonium är en fysiologisk substans och inte ett läkemedel, att NaHCO<sub>3</sub> var en etablerad tillsats och att IRB hade godkänt patientinformationen och samtyckesprocessen.

Följde de kliniska prövarna grundläggande principer om informerat samtycke och undvikande av skada? Prövarna hade sökt på Medline och Internet utan att ha hittat några rapporter om hexametoniums skadlighet, men det hade testats på endast 20 patienter tidigare. Utredningen visade att de senaste fyra utgåvorna av Goodman och Gilman's Pharmacology och en nyutgåva av Fishman's Pulmonary diseases inte nämnde något om lungtoxicitet. På PubMed och Medline (1966 och framåt), gav »hexamethonium inhalation lung injury« inga träffar och »hexamethonium inhalation« 42 träffar, varav ingen nämnde toxicitet.

Google och Yahoo gav en rapport om hexametoniuminduced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Micromedex-databasen hade lungtoxicitet som en biverkning av hexametonium. I Pennsylvania-fallet var riskerna kända men hade eventuellt förmedlats bristfälligt. I detta fall fanns enstaka beskrivningar av toxicitet, och prövarna förtjänar kritik för att ha misstänkt dem. Dock är det osäkert om information om dessa risker hade påverkat protokollets godkännande och forskningspersonernas villighet att medverka.

## Sammanfattning

Humanforskning kommer även fortsättningsvis att innebära svåra etiska ställningstaganden. Konceptet frivilligt informerat samtycke har varit centralt under ett halvt sekel, men det är svårt att föreställa sig att alla deltagare verkligen är fullt införstådda med riskerna. Helt riskfri blir ingen forskning, och skriftlig och muntlig patientinformation beskriver dessa risker. Men i slutändan är det ofta patientens tillit till prövaren som blir avgörande för eventuellt deltagande. Detta gäller även rutinmässig klinisk vård.

I USA krävs patientens skriftliga informerade samtycke även för enkla undersökningar, t ex arbetsprov (som i extremt sällsynta fall kan leda till hjärtstillestånd och död). I den kliniska

## FAKTA 2

### Exempel på brott mot Nürnbergkodexen och Helsingforsdeklarationen

A. Känd effektiv behandling undanhållen

- 100 soldater med streptokockinfektion randomiserades till penicillin eller placebo. Två patienter i placebogruppen utvecklade reumatisk feber.
- 400 patienter med tyfoidf-

ber, varav endast en del fick antibiotika. 8 procent av behandlade och 23 procent av obehandlade dog.

B. Avsiktligt orsakande av sjukdom

- Levande hepatit B-virus gavs till »mentally defective« barn. Föräldrarna gav samtycke men fick inte veta att viruset var skadligt.

# ANNONS

vardagen är patienten sällan införstådd med de komplexa aspekterna på risk och vinst.

Är kliniska forskare själva tillräckligt införstådda med risker, och får negativa studier som avbryts i prekliniska skeden tillräcklig uppmärksamhet? FDA har skapat ClinicalTrials.gov för att klinisk forskning skall bli mer transparent [10], och sedan International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) beslöt att registrering skall vara ett krav för publikation har registreringen på denna webbsida ökat drastiskt.

När är samtycke inte frivilligt? Erbjudandena om måltider och läkarundersökningar till deltagarna i Tuskegeestudien kan lätt uppfattas som mutor, liksom även praxis att betala studie-deltagare. Detta är i USA särskilt vanligt vid studier av psyko-farmaka, där studenter, fattiga eller hemlösa lockas med stora summor. FDA kräver jämförelse mot placebo för att godkänna nya läkemedel. Samtidigt är dagens studier ofta ämnade att särskilja effekterna av olika aktiva behandlingar, och det anses oetiskt att genomföra placebokontrollerade studier om effektiv behandling finns beskriven [9]. Under senare år har aidsstudier genomförts i Afrika där placebogrupporna inte hade tillgång till befintliga terapier, och det har varit hätsk debatt mellan dem som premierar etiska principer över alla andra hänsyn och dem som anser att sådana studier är berättigade, då de kan leda till billigare och därmed tillgänglig behandling snarare än ingen behandling alls [9].

Kunde dödsfallen vid Pennsylvania- och Hopkinsuniversiteten ha förhindrats? Begicks fel av prövarna eller av IRB eller är det kanske bristfällig lagstiftning? Är komplikationer, och till och med dödsfall, acceptabla i utbyte mot potentiella vinster för 1 000-tals patienter? I Pennsylvaniafallet kan prövarna ha frestats att minimera riskerna. I Hopkinsfallet hade prövarna inte tillräckligt noggrant informerat sig om risker. Det verkar rimligt att konkludera att i slutändan kan ingen lag eller regel, eller starkare emfas på frivilligt informerat samtycke, ersätta ansvarsfulla prövare. Läkare behöver disciplin och integritet även för klinisk verksamhet. Men vi måste också inse att ökande konkurrens och ekonomiska incitament kan påverka även de mest ansvarsfulla forskare.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Detta arbete utfördes under ett Jay I Meltzer ethics fellowship vid Columbia University, med ekonomiskt stöd från the Vidda Foundation. Delar av detta manus presenterades vid en föreläsning vid Columbia University 2002.*

## REFERENSER

1. International Military Tribunal. Trials of war criminals before the Nuremberg military tribunals under Control Council law no. 10. Washington, DC, USA: Government Printing Office; 1950.
2. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Helsinki, Finland: WMA 1964. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
3. Protection of human subjects: Belmont report – ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Fed Regist. 1979;44:23192-7.
4. National Institute of Health, Office for Protection from Research Risks, Protection of Human Subjects. 45 CFR 46. Bethesda (MD): NIH; 1991
5. Beecher HK. Ethics and clinical research. N Engl J Med. 1966;274(24):1354-60.
6. Heller J. New York Times. 1972 July 26:1.
7. Slater EE. IRB reform. N Engl J Med. 2002;346(18):1402-04.
8. Cowan CA, Klimanskaya I, McMahon J, Atienza J, Witmyer J, Zucker JP, et al. Derivation of embryonic stem-cell lines from human blastocysts. N Engl J Med. 2004;350(13):1353-6.
9. Varmus H, Satcher D. Ethical complexities of conducting research in developing countries. N Engl J Med. 1997;337(14):1003-05.
10. Drazen JM, Wood AJJ. Trial registration report card. N Engl J Med. 2005;353(26):2809-11.