

Den norske lægeforenings råd for
legeetikk

Postboks 1152 Sentrum
0107 Oslo

Vår ref.: 07.4.179 Deres Ref.:OB/- Dato: 12.10.07

Prediktiv gentesting av barn for om mulig å avdekke miljøårsaker til type 1-diabetes – MIDIA-prosjektet i regi av Folkehelseinstituttet

Rådet for legeetikk ber oss om å vurdere de problemstillingene lege Karin Frydenberg mener MIDIA-prosjektet reiser, sett i forhold til uttalelsen fra Folkehelseinstituttet. MIDIA-prosjektet dreier seg ikke om tester av gravide som forespørselen fra Rådet for legeetikk noe misvisende antyder, men om prediktive gentester av nyfødte for å finne eventuelle miljøårsaker til type 1-diabetes i samspill med risikogener for sykdommen.

Komiteen behandlet saken i sitt møte den 20. september 2007.

I tillegg til de dokumentene som Rådet ber oss om å vurdere, har vi funnet det nødvendig å sette oss inn i hele saken, fra den ble tilrådd av REK i 1999 og til Bioteknologinemndas uttalelse fra den 13.09.2007. I mellomtiden har også Sosial- og helsedirektoratet kommet med en vurdering av forskningsprosjektet MIDIA (6.7.2007), og Folkehelseinstituttet har den 20.7.2007 søkt om godkjenning for å rekvirere prediktive genetiske undersøkelser etter bioteknologiloven.

Karin Frydenbergs henvendelse argumenterer for at MIDIA-prosjektet strider mot Etske regler for leger. De seneste vurderingene fra Sosial- og helsedirektoratet og fra Bioteknologinemnda forholder seg til forståelsen av bioteknologiloven. Det samme gjør Folkehelseinstituttets svar.

NEM ser det ikke som en del av sitt mandat å uttale seg om MIDIA strider mot profesjonsetiske regler eller mot bioteknologilovens bestemmelser. Vi vil derfor begrense oss til å komme med en forskningsetisk vurdering av prosjektet.

Til grunn for vurderingen legger komiteen noen sentrale normer som er utviklet innenfor forskningsetikken. Det gjelder i hovedsak Verdens helseorganisasjons etiske kriterier for

screening, Helsinkideklarasjonen fra Verdens legeforening og Europarådets konvensjon om Menneskerettigheter og Biomedisin (Oviedo-konvensjonen) sin tilleggsprotokoll for medisinsk forskning. Komiteen har også sett nærmere på relevante vilkår for helsefaglig forskning i den nylig foreslåtte helseforskningsloven (Ot.prp. nr. 74).

Til grunn for vurderingen ligger også opplysningene som er gitt oss om prosjektets historie og nåværende status. MIDIA-prosjektet ble igangsatt i 2001 etter vurdering fra REK i 1999. FHI oppgir i søknaden til Sosial- og Helsedirektoratet at frem til 20.7.2007 er mer enn 42 000 barn testet. Av disse har 919 fått påvist risikogentypen, mens 27 barn har testet positivt for autoantistoffer. Sju barn har utviklet type 1-diabetes. Med en målsetning om inklusjon av 100.000 nyfødte er altså prosjektet nesten halvveis. Komiteen mener at den etiske vurderingen må forholde seg til at prosjektet er igangsatt. Vi vil derfor ikke spekulere over hva vi ville ha konkludert med hvis vi hadde hatt mulighet til å vurdere prosjektet før det var igangsatt. I denne forbindelsen vil vi gi Folkehelseinstituttet honnør for at de tidlig identifiserte sentrale etiske problemstillinger og ba ulike instanser (deriblant REK) om råd om hvordan de burde forholde seg til disse. Søknaden og oversendelsesbrevet til REK i forbindelse med den forskningsetiske vurderingen i 1999, gir tydelig uttrykk for at FHI er klar over at prosjektet kan medføre en risikofokusering og psykologisk belastning hos de som inkluderes. Derfor har de bl.a. diskutert om det burde etableres en kontrollgruppe (med lav risiko) blant de inkluderte barna, og om forskerne skulle være ”blinde” for hvem som var i hhv høyrisiko- og lavrisikogruppen. Deres eget motargument er at det er vanskelig å forsvare en kontrollgruppe vitenskapelig og ressursmessig. Når det gjelder spørsmålet om det kan forsvares å gi tilbakemelding til familien om risiko for sykdom som per i dag ikke kan forebygges (et spørsmål som også står sentralt i Frydenbergs henvendelse), er FHIs argument at det er viktig for motivasjon og villighet til å være med i studien i 15 år at det gis informasjon om høy arvelig risiko. Ut fra det som foreligger av skriftlig dokumentasjon, ser det dessverre ut til at REK ikke ga noen råd til Folkehelseinstituttet angående de nevnte problemstillingene. Det kan ha foregått andre former for kommunikasjon mellom REK og prosjektleder (e-post eller telefon), men vi må uansett konstatere at studien er tilrådd og igangsatt i sin opprinnelige utgave, til tross for FHIs egne betenkeligheter, og uten at noen av de foreslåtte alternative framgangsmåtene er blitt fulgt opp.

Frydenberg tar opp flere problemstillinger av forskningsetisk relevans i brevet sitt. For det første påpeker hun hvor vanskelig det kan være å forstå og forholde seg til den typen tester og risikoinformasjon som det her er snakk om, noe som stiller ekstra store krav til informasjons- og samtykkeprosessen. For det andre stiller hun spørsmålet om man i det hele tatt skal utføre genetiske tester på barn for en sykdom som ikke kan forebygges. I tillegg spør hun hvilken belastning man utsetter foreldre for når de ikke kan gjøre noe for å forhindre at sykdommen utvikler seg. I forlengelsen av denne siste problemstillingen følger også spørsmålet om hvilke psykososiale byrder prosjektet kan påføre de barna som blir testet. Dette blir berørt indirekte i Frydenbergs henvendelse, i beskrivelsen av moren som bekymrer seg for hva de skal fortelle barnet sitt, og når. Komiteen vil i sin vurdering særlig

rette fokus på konsekvensene for barna som deltar i undersøkelsen, også etter at de er blitt 15 år gamle og studien er avsluttet fra FHI sin side.

Om å teste barn for risiko for sykdom som ikke kan forebygges eller behandles

I Verdens helseorganisasjons prinsipper for masseundersøkelser fra 1968 er det sentralt at det må finnes en behandling som er tilgjengelig og virksom for den som får påvist en sykdom, før en begynner å screene for denne sykdommen. Et tilleggskrav er at det må være dokumentert at tidlig intervensjon fører til bedre resultater enn senere intervensjon (for utdypende forklaring se NEM 2004: 38-40).

Det synes klart at MIDIA ikke oppfyller disse kravene. I dag kan ingen behandling eller forebyggende tiltak iverksettes verken for de barna som har fått påvist risikogentypen, eller de som har testet positivt for autoantistoffer. Det er først når barnet har fått diabetes at sykdommen kan behandles.

Hvis man forholder seg strengt til kravet om tilgjengelig behandling, må testing uten tilbud om forebygging eller behandling avvises. Dette er et krav som kan tenkes skjerpet for barn, da de selv ikke har mulighet til å ta stilling til testingen og den risikoinformasjonen som testresultatet fører med seg. I så fall anses dette vilkåret som en skranke for prediktive tester på barn for sykdom uten behandlingsmuligheter, når opplysninger føres tilbake til den enkelte, slik tilfellet er i MIDIA-prosjektet (riktig nok er det kun foreldrene som omtales som adressat for informasjonen i det materialet NEM har mottatt, FHI har ikke oppgitt når og hvordan de mener barna bør informeres). Bioteknologiloven samsvarer godt med internasjonale retningslinjer når det sies at genetiske tester ikke skal utføres på barn ”med mindre undersøkelsen kan påvise forhold som ved *behandling* kan forhindre eller redusere helseskade hos barnet” (§ 5-7) (vår utheving).

Det har vært argumentert for at de vilkårene som nå er nevnt for masseundersøkelser generelt og genetisk testing av barn spesielt, først og fremst har klinisk virksomhet som referanseramme, og ikke forskning. Det er lett å forstå at en ikke skal bruke ressurser på testing og masseundersøkelser som ikke kan gi noen klar helsegevinst, så lenge det er dette som er formålet med virksomheten. For forskningsvirksomhet er imidlertid formålet først og fremst ny kunnskap, og det er generelt akseptert i forskningsprosjekter at mennesker utsettes for tester og undersøkelser som ikke har noen direkte helsegevinst for den enkelte, under bestemte vilkår. Hvis kravet om tilgjengelig behandling for å kunne genteste barn kun er motivert ut fra ressursbruk i helsevesenet og formålet om å yte helsehjelp, vil dette kravet være mindre relevant for en etisk vurdering av genetisk testing av barn som del av et forskningsprosjekt. Dersom vilkårene også er satt av hensyn til barnet selv og bygger på en forestilling om at genetisk testing kan medføre negative konsekvenser, og derfor kun kan forsvares hvis gevinsten ved tiltaket er større enn den mulige belastningen, vil vilkåret også

være relevant for genetisk testing av barn som inngår i et forskningsprosjekt. I en vurdering av klinisk bruk av genetisk testing er det forståelig at eksistensen av etablert behandling ses som en forutsetning for i det hele tatt å kunne snakke om en gevinst ved praksisen. Samtidig ser det ut til at Bioteknologilovens åpning for en dispensasjon fra dette vilkåret forutsetter at det også kan finnes andre gevinster som kan rettferdiggjøre genetisk testing av barn enn tilgang til behandling, for eksempel muligheten for å kunne innrette familielivet etter den avklaringen av risikostatus som testingen kan gi. I en vurdering av genetisk testing som del av et forskningsprosjekt, bør det også vurderes om det finnes mulige gevinster ved denne testingen utover om det eksisterer en etablert behandling eller ikke for sykdommen det testes på. Det avgjørende i en forskningsetisk vurdering er å avklare *hvem* som eventuelt har fordeler og ulemper ved prosjektet, samt ta stilling til om fordelene ved prosjektet er større enn ulempene.

NEM mener derfor at det viktigste spørsmålet å stille til MIDIA-prosjektet, er hva slags forhold det er mellom risiko og nytte, og å vurdere mulige fordeler og ulemper i det aktuelle prosjektet. Komiteen antar at svaret på dette spørsmålet også vil være en sentral del av vurderingsgrunnlaget når SHDir skal ta stilling til om det for dette prosjektet kan aksepteres å gjøre et unntak fra kravet om tilgjengelig behandling for å kunne utføres genetisk testing på barn.

Forholdet mellom risiko og nytte, ulemper og fordeler

Hva sier de forskningsetiske retningslinjene?

Forut for enhver igangsetting av forskningsprosjekt og innhenting av samtykke fra de som skal delta, skal både forskerne selv og forskningsetisk komité foreta en vurdering av og avveining mellom de mulige positive og negative konsekvensene det aktuelle forskningsprosjektet kan medføre, både for dem som inkluderes, og for andre.

Helsinki-erklæringens anvisning er at risiko og belastning må sammenliknes med påregnelige fordeler for forsøkspersonen selv eller for andre, og at ethvert forsøk må stanses hvis det viser seg at risikoene er større enn de mulige fordelene (pkt 16 og 17). Prinsippet om at biomedisinsk forskning kun er berettiget hvis fordelene ved et prosjekt er større enn ulempene, framheves i alle de forskningsetiske retningslinjene som er nevnt over. Oviedo-konvensjonens tilleggsprotokoll for forskning sier i artikkel 6 at forskning ikke skal innebære risiki eller belastninger som ikke står i et rimelig forhold til potensielle fordeler ("Research shall not involve risks and burdens to the human being disproportionate to its potential benefits").

I forskning er det altså ikke en hvilken som helst risiko eller belastning vi tillater mennesker å samtykke til på egne vegne, langt mindre på andres vegne når de som skal inkluderes, ikke selv kan ta stilling til deltakelse (som når foreldre samtykker på vegne av barn, slik som i MIDIA-studien). Det er gode grunner til dette. Vi vet at det er mange ulike faktorer som spiller inn når mennesker tar stilling til å delta i forskning. Noen kan kjenne et press til å

delta, for eksempel fordi de også mottar helsehjelp fra den institusjonen som forespørselen kommer fra. Det fins også studier som viser at mange av dem som sier ja til å delta i forskning, tror at studien vil kunne gi dem en direkte helsegevinst, selv om de uttrykkelig er blitt informert om det motsatte (den såkalte ”terapeutiske misforståelse”). Dette siste illustrerer også hvor vanskelig det kan være for dem som blir spurt om å delta i medisinsk forskning, å forstå den informasjonen som gis, og mulige konsekvenser for egen velferd. Enda vanskeligere kan det være å forstå konsekvensene av et forskningsprosjekt for *andres* velferd, som er det foreldre utfordres til når de bes om å samtykke på vegne av sine barn. Vi kan ikke ta for gitt at foreldre alltid forstår og alltid handler etter det som er i barnets beste interesse. Heller ikke i MIDIA-prosjektet er det derfor bare et spørsmål om å gjøre informasjonen god nok og deretter overlate risikovurderingen til foreldrene som inviteres til å delta. Foreldre skal ikke bes om å samtykke til forskning på vegne av sitt barn hvis det ikke først er foretatt en selvstendig vurdering av om den risikoen eller belastningen som studien kan medføre for det enkelte barn, kan forsvares forskningsetisk sett. Som vi skal se, anses det som avgjørende for vurderingen av hvor stor risiko eller belastning som kan aksepteres, om studien kan ha noen direkte helsegevinst for den som inkluderes, eller ikke.

I alle de aktuelle retningslinjene skilles det mellom fordeler for den enkelte, fordeler for gruppen pasienter og fordeler for vitenskapen og samfunnet. Risiko og belastning relateres i hovedsak til enkeltperson, og omfatter utover fysiske risikoer også psykososiale byrder og ulemper (de engelske uttrykkene inkluderer ”burdens and inconveniences”). Av Oviedo-konvensjonens tilleggsprotokoll for forskning framgår det at forholdet mellom risiko og nytte skal gis en skjerpet vurdering når det vurderes å inkludere grupper som ikke selv kan gi sitt samtykke, i et forskningsprosjekt (slik tilfellet er i MIDIA-prosjektet, der foreldrene samtykker på vegne av sine barn). Ikke minst gjelder dette dersom forskningen ikke kan medføre en virkelig og direkte helsegevinst for den enkelte som inkluderes. Et grunnleggende vilkår er at denne typen forskning kun kan utføres hvis det er umulig å oppnå et tilsvarende resultat ved å inkludere mennesker som selv kan samtykke til forskning. Dette vilkåret må sies å være oppfylt i MIDIA-prosjektet. I tillegg sies det i artikkel 15, 2¹ i tilleggsprotokollen at denne typen forskning bare kan rettferdiggjøres hvis den har mulighet

¹ i. the research has the aim of contributing, through significant improvement in the scientific understanding of the individual's condition, disease or disorder, to the ultimate attainment of results capable of conferring benefit to the person concerned or to other persons in the same age category or afflicted with the same disease or disorder or having the same condition;

ii. the research entails only minimal risk and minimal burden for the individual concerned; and any consideration of additional potential benefits of the research shall not be used to justify an increased level of risk or burden.

til å komme fram til et resultat som kan gagne den enkelte eller den gruppen vedkommende tilhører, ved at den vitenskapelige kunnskapen og forståelsen av vedkommendes tilstand, sykdom eller lidelse økes betydelig. Det er imidlertid ikke tilstrekkelig at forskningsprosjektet har en potensiell nytteverdi. Hvis mennesker som ikke selv kan samtykke til forskning, inkluderes i en studie som ikke kan gagne dem direkte, er det et tilleggsvilkår at forskningen ikke medfører mer enn en “minimal risiko og byrde” for det enkelte individ som inkluderes.² Det framgår også av den samme artikkelen i tilleggsprotokollen at dette vilkåret ses som absolutt: Selv om det skulle være mulig å øke den vitenskapelige verdien av studien, kan ikke dette rettferdiggjøre en større grad/et høyere nivå av risiko eller ubehag for den som inkluderes i studien, så lenge den ikke også kan medføre noen direkte fordeler for vedkommende.

Det er ikke vanskelig å argumentere for de strenge vilkårene som er satt for forskning som inkluderer mennesker som ikke selv kan samtykke til deltakelse. Historisk er det alt for mange eksempler på at mennesker, som ikke selv har vært i en posisjon der de har kunnet ivareta egne interesser, er blitt utsatt for integritetskrenkelser gjennom forskningsprosjekter som har vært legitimert ut fra vitenskapelig og samfunnsmessig betydning. Dette må ses som bakgrunnen for det generelle prinsippet som er inntatt både i Helsinkideklarasjonen (pkt 5) og Oviedo-konvensjonens tilleggsprotokoll for forskning (artikkel 3), om at hensynet til forsøkspersonens interesser og velferd skal gå foran vitenskapens og samfunnets interesser. Det virker derfor både viktig og nødvendig at det er innført særskilte beskyttelsestiltak og vilkår for å inkludere mennesker i forskning som ikke selv kan vurdere konsekvensene for eget liv av å delta i en bestemt studie. Samtidig er det også et viktig anliggende at nyttig forskning ikke hindres unødige ved at en overbeskytter mennesker som ellers kunne ha bidratt til viktig forskning uten at deres velferd var blitt redusert eller vesentlige interesser tilsidesatt.

Hvem har nytte og fordel av MIDIA-prosjektet?

Virkelig og direkte gevinst for barna som inkluderes?

Som nevnt over, er det generelle vilkåret for å inkludere mennesker som ikke selv kan samtykke, til deltagelse i forskning, at forskningsresultatet kan gi virkelig og direkte helsegevinst for den som inkluderes (jf. Oviedo-konvensjonens tilleggsprotokoll for forskning, artikkel 15,1).

I sin søknad til SHDir argumenterer Folkehelseinstituttet for at prosjektet kan bidra til å redusere helseskade for det enkelte barn. Det anføres at det er en viktig faktor at foreldrene er forberedt på at barn kan utvikle type 1-diabetes. For de barna som får påvist autoantistoff,

² Det samme vilkåret er tatt inn i NEM sine retningslinjer for å inkludere mennesker med redusert eller manglende samtykkekompetanse, i helsefaglig forskning. Der sies det at dersom den direkte nytten for den som inkluderes er fraværende, usikker eller ligger langt fram i tid, er det en forutsetning ”at risikoen og belastningen ved studien er ubetydelig for den som inkluderes” (pkt.3)

framheves det at de kan unngå en dramatisk sykdomsdebut, ved at de kan få en mer skånsom behandling innledningsvis med lavere doser insulin. SHDir sier også i sin vurdering at det ikke kan utelukkes at barn med risikoallelene kan ha helsemessig gevinst av tett oppfølging.

Det at foreldre kan være forberedt på en diabetesutvikling (fordi barna deres har risikogenene), kan vanskelig sies å oppfylle et krav om "virkelig og direkte" helsegevinst for barna som inkluderes. At tidlig diagnose kan gi skånsom initial behandling (med lavere insulindose) og sjeldnere forekomst av alvorlig ketoacidose for de få som får påvist autoantistoff ("prediabetes") og senere blodprøveverifisert diabetessykdom, vil vi ikke bestride. Selv denne fordelene hviler imidlertid på usikre premisser. Det er mulig at en forberedthet kan gjøre foreldre oppmerksomme på tidlige tegn på diabetes, men tegnene kan også overses, og sykdomsutbrudd kan likevel komme plutselig. Årlige blodprøver av barna som måler autoantistoff vil ikke sikre kontinuerlig overvåking. Autoantistoffene kan opptre like etter at en blodprøve er tatt, og da går det ett år til barnet testes neste gang og autoantistoffene (og eventuelt blodprøveverifisert eller klinisk diabetes) avdekkes. Som Frydenberg kommenterer, vil diabetes type I kunne oppdages og behandles når og hvis den kommer. Ikke en gang påvisning av antiautostoffer er avhengig av en påvisning av (eller opplysning om) risikogener. Dette er et poeng som også Bioteknologinemnda har fokusert på i sin uttalelse (s.12). Dvs at det kunne brukes et studiedesign der både barn med og uten risikogener følges, og der det kun blir gitt tilbakemelding til foreldrene (og barna/ungdommen) kun dersom autoantistoffer blir påvist. De få barna dette angår, vil dermed kunne følges tett i forhold til utviklingen av diabetes, og kunne få en tidlig behandling (og de med risikogener, som ikke utvikler autoantistoffer og klinisk sykdom, vil slippe å leve med bekymringen over risikogener som de ikke vet om "slår ut" i klinisk sykdom).

Vi er blitt informert om at MIDIA-prosjektet om kort tid vil starte med utprøving av en anti-GADvaksine som skal teste om man kan forebygge utvikling av diabetes hos barn med risikogenene (personlig meddelelse av Kjersti Skjold Rønningen den 20.09.2007). Foreldrene til de barna i MIDIA-prosjektet som har fått påvist risikogenkombinasjonen vil bli invitert til å delta i dette prosjektet. NEM har ingen mulighet til å vurdere den vitenskapelige bakgrunnen for denne utprøvingen (som må legges fram for REK som et nytt forskningsprosjekt) og hva den eventuelt kan bidra med av potensiell nytte for den enkelte. Generelt kan det imidlertid sies at slike intervensjonsstudier vil kunne bidra til at screeningstudier av barn vil kunne ha en større potensiell nytte enn ren observasjon av en barnepopulasjon med risikogener (jf. Ross 2003)), slik MIDIA-prosjektet i utgangspunktet var utformet.

Hvis vi forholder oss til den utgaven av MIDIA-prosjektet som var utgangspunkt for Frydenbergs henvendelse, mener komiteen at en kan se bort fra at dette er et prosjekt som er designet for å være nyttig for det enkelte barn som deltar. I den forbindelse er det verdt å merke seg at FHI i den opprinnelige protokollen som var vedlagt søknaden til REK, selv framholdt at de ikke kunne legge stor vekt på de mulige gunstige effektene av å delta i

studien (s.5). De eventuelle fordelene av studien må sies å være mer usikre enn det Helsinkideklarasjonen omtaler som ”påregnelige”(jf. pkt. 16). Komiteen vil også påpeke at den gevinsten prosjektet eventuelt måtte medføre i form av redusert helseskade, kun omfatter de få som får påvist autoantistoffer. Prosjektet har ingen direkte nytte for noen av de andre barna som testes, verken for det store antallet som er genotypet, eller for dem som har fått påvist risikogentypen uten å noen gang utvikle diabetes (og dette gjelder, i følge det som er oppgitt, hele 80 % av barna med risikogenene). Det store flertallet av foreldre til barna med risikogener vil derfor også være forberedt på sykdomsutvikling til ingen nytte.

Komiteen anser SHDir's argumentasjon om at man ikke kan utelukke nytte for dem som har fått påvist risikogenotype, som utilfredsstillende. Dette er en argumentasjon som er kjent fra begrepet ”terapeutisk vindu”, som i en variant betyr at man aldri kan utelukke at noe kan virke positivt. Legger man en slik argumentasjon til grunn, kan man like godt omgjøre unntak til regel. At en ikke kan utelukke nytte, er uansett noe helt annet enn en ”virkelig” og ”direkte” gevinst for den enkelte.

Vitenskapelig nytte og mulige fordeler for samfunnet og framtidige barn med risiko for diabetesutvikling

At et prosjekt ikke medfører noen potensiell direkte helsegevinst for den enkelte, betyr ikke at prosjektet er uforsvarlig. Som vi har sett over, betyr det imidlertid at det bør stilles strengere krav til vitenskapelig verdi og sannsynliggjort nytte for andre i samme alders- eller sykdomsgruppe som dem som inkluderes i studien. Dessuten fins det en klarere grense for hvor stor risiko og belastning som kan aksepteres, når den enkelte deltaker ikke selv kan ha noen direkte gevinst av studien.

Det kan argumenteres for at det er klare fordeler av vitenskapelig og samfunnsmessig art med den måten MIDIA-prosjektet er lagt opp på. Komiteen mener at MIDIA-prosjektet kan innebære betydelige fordeler på disse områdene. Prosjektet dreier seg om å finne årsaker til et økende helseproblem. Hvis man klarer å identifisere miljøårsaker som har betydning for utvikling av diabetes type I, er man også mye nærmere å finne frem til tiltak som kan forebygge diabetes, noe framtidige barn (andre enn dem som er med i studien) vil kunne ha en klar helsegevinst av. Det synes opplagt at det vil være i samfunnets interesse hvis helseproblemene med type I diabetes kan reduseres. Fra et vitenskapelig perspektiv kan man da hevde at undersøkelser av denne typen er ”helt nødvendig”, og at det å studere høyrisikogruppen er den mest effektive strategien for å finne miljøårsakene til diabetes I, slik også Folkehelseinstituttet selv anfører (Rønningen et al 2007).

En samlet komité mener at MIDIA-prosjektet potensielt har en betydelig vitenskapelig og samfunnsmessig verdi, og vil kunne komme framtidige barn og familier til nytte. For at prosjektet skal kunne anses som berettiget, må det imidlertid vurderes om det er et akseptabelt forhold mellom disse fordelene og den risikoen eller belastningen som de som inkluderes, kan bli utsatt for.

Risiko og belastning ved MIDIA-prosjektet

Den formen for risiko som det er snakk om i et prosjekt av denne typen, er ikke av fysisk art, da det ikke gjøres intervensjoner. Risikoen er av psykososial art, i form av byrder eller belastninger.

Mulig belastning for foreldrene

I de dokumentene vi har lest – og i den kartleggingen som Folkehelseinstituttet selv har utført – er fokus nesten utelukkende på om risikoinformasjon kan innebære en belastning for foreldrene (jf. Rønningen et al 2007). I den senere versjonen av informasjonsbrosjyren som deles ut til foreldre ved forespørsel om deltakelse, sies det at foreldre bør ”tenke gjennom” om de ønsker å vite noe om barnets fremtidige risiko (så vidt NEM vet, var ikke dette inkludert i det opprinnelige informasjonsmaterialet). FHI oppgir at sterke negative reaksjoner, slik den Frydenberg refererer til, er svært sjeldne; ca ti foreldre har hatt kraftige negative reaksjoner siden 2001 (Rønningen et al 2007: 2407: personlig meddelelse fra Rønningen 20.09.2007). Et spørreskjema som er utarbeidet av FHI, viser at det kun er et lite antall foreldre som daglig tenker på risiko, og at dette antallet avtar med tid, ned til under 1% etter et år. Prosjektledelsen konkluderer med at deres ”generelle inntrykk” er at informasjonen til foreldrene om økt risiko for type I diabetes hos barnet deres, er ”lite problematisk for det store flertall”. De mener at ”det er som mange andre ubehageligheter nyheter, noe man aksepterer og forholder seg til på en konstruktiv måte” (Rønningen et al 2007). Det informeres om at prosjektet er gitt støtte av Norges forskningsråd for å undersøke på en mer systematisk måte ”psykiske reaksjoner og etterprøve graden av sammenheng med risikoinformasjon”. NEM vil bemerke at en forutsetning for at en slik studie skal ha noen hensikt, er at det anvendes adekvate metodiske verktøy for dette formålet. Psykometriske verktøy som the General Health Questionnaire (GHQ), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) og the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) er hyppig brukt i denne typen studier, men er i utgangspunkt utarbeidet for andre formål. Utarbeidelse av spesifikke verktøy for de problemstillinger som skal besvares vurderes derfor som en klar nødvendighet for å få tilfredsstillende svar, jfr. Brodersen, Thorsen & Cockburn (2004).” Komiteen mener det generelt finnes for lite empirisk kunnskap om psykososiale belastninger ved screeningsstudier der barn testes for genetisk økt risiko for sykdom som ikke kan forebygges eller behandles på annen måte enn hvis genetisk test ikke var gjort. Det er også usikkert om funn fra andre screeningundersøkelser eller genetisk testing for risiko for andre sykdommer enn diabetes I, kan overføres til denne typen studier, så lenge alvorlighetsgraden og sannsynligheten for å bli syk er annerledes. Det vi vet, er at mennesker reagerer ulikt på risikoinformasjon, og at noen velger å avstå fra denne typen informasjon når de tilbys den.

Vi vet også at det er ulikheter mellom mennesker når det gjelder graden av bekymring for helsetilstand, både hos seg selv og hos sine nærmeste. Mens noen kan bli overfokuset på mulige symptomer på sykdom, kan andre være så ufokusert på dette at de oppsøker hjelp i seneste laget.

Når det gjelder foreldrene i denne studien, kan de selv samtykke til å motta risikoinformasjon om sine barn. De kan derfor også selv ta stilling til om den belastningen denne informasjonen måtte kunne medføre, er "akseptabel" for dem (som er det Oviedo-konvensjonens tilleggsprotokoll for forskning setter som vilkår for forskning som ikke kan gagne den enkelte, men som vedkommende selv kan samtykke til, jf. artikkel 6,2). Forutsetningen er selvfølgelig at de virkelig forstår hva de eventuelt sier ja til, og at de ikke blir skadelidende hvis de sier nei. I så måte er det verdt å merke seg Frydenbergs kommentar om hvor vanskelig denne typen informasjon er å forstå og forholde seg til. Dette kan også ses som bakgrunnen for at Bioteknologiloven framsetter et krav om genetisk veiledning også før noen skal ta stilling til genetisk testing (jf. § 5-5). SHDir skriver at poenget med denne veiledningen bl.a. er å sikre at de som skal ta stilling til testing eller ikke, har forstått tilstrekkelig av de medisinske fakta og hva det vil kunne bety å leve med risiko, til å velge en handlemåte "som synes adekvat" for den enkelte. Det er grunn til å spørre som Frydenberg gjør i et innlegg i "Utposten" (nr.3 2007), om denne typen informasjon kan formidles kun gjennom en informasjonsbrosjyre. Et samlet NEM mener at den informasjonen som gis per i dag, gjennom brosjyren, i forkant av et samtykke til å delta i prosjektet, uansett er mangelfull i forhold til å gi foreldrene mulighet til å avgi et tilstrekkelig informert samtykke. Komiteen merker seg imidlertid at FHI allerede er i gang med å omarbeide informasjonsbrosjyren.

Med en forbedret informasjons- og samtykkeprosess som gjør det mulig for foreldre å virkelig forstå studiens mulige fordeler og ulemper, både generelt og for eget og barnets liv, mener NEM at foreldrene selv må kunne ta stilling til om den belastningen studien eventuelt påfører dem, er akseptabel. Slik komiteen ser det, er det mest problematiske ved dette prosjektet at barn som ikke selv kan ta stilling til deltakelse, må leve med en risikoinformasjon som de ikke selv har bedt om.

Mulig belastning for barna som inkluderes

Komiteen synes det er bemerkelsesverdig at det i diskusjonen om og vurderingen av MIDIA-prosjektet har vært lite fokusert på de barna som blir testet, og som bare blir fulgt opp til de er 15 år. På et visst tidspunkt vil barna/ungdommene skjønne at de deltar i et forskningsprosjekt som angår risiko for å få diabetes. Dette er en risikoinformasjon som angår dem direkte, og ikke kun indirekte, som tilfellet er med foreldrene. Til forskjell fra mange andre typer tester og blodprøver, gir denne testen en kunnskap om økt sykdomsrisiko som barna må leve med resten av livet, eller til de eventuelt utvikler sykdommen.

Som tidligere nevnt, forutsetter den aktuelle tilleggsprotokollen til Oviedo-konvensjonen at den som ikke selv kan ta stilling til deltakelse i forskning, og som inkluderes i et prosjekt

som ikke har et potensial til å gagne vedkommende direkte, kun utsettes for en ”minimal risiko og byrde”. I artikkel 17,1 i tilleggsprotokollen, spesifiseres det at en intervensjon kan sies å medføre en minimal risiko hvis den maksimalt medfører en veldig lett og kortvarig negativ effekt på helsetilstanden til den som blir utsatt for intervensjonen (“at the most, a very slight and temporary negative impact on the health of the person concerned”). Tilsvarende: For at et forskningsprosjekt skal kunne sies å kun innebære en minimal byrde/belasting, kan det ikke forventes mer enn et veldig lett og kortvarig ubehag for den det angår (“if it is to be expected that the discomfort will be, at the most, temporary and very slight..”, jf. artikkel 17,2).³ Siden psykiske belastninger i større grad enn fysisk risiko er individuelt bestemt, tar artikkel 17,2 til orde for at mulige belastninger ved et forskningsprosjekt bør vurderes individuelt, gjerne ved hjelp av en person som kjenner vedkommende godt, og som vedkommende har tillit til.⁴

I MIDIA-prosjektet foretas det ingen individuell vurdering av mulig belastning ved deltakelse. For barnas vedkommende ville dette heller ikke gi noen mening siden de inkluderes før det er mulig å si noe om deres personlige særtrekk og ulike preferanser, for eksempel i forhold til risikoinformasjon. At det ikke er mulig med en individuell vurdering, skulle imidlertid tale for å utvise ekstra stor varsomhet når det skal tas stilling til om risikoen og belastningen som barna eventuelt utsettes for, kan sies å være minimal.

Generelt må det kunne sies at belastningen vil være forskjellig for den gruppen som tidlig får påvist autoantistoffer, og den gruppen som kun får påvist risikogener. For dem som får påvist risikogenene, er risikoen for å utvikle diabetes beregnet til ca 6-7 % før fylte 15 år, mens det sies å være en livstidsrisiko på 20%. I klartekst innebærer dette at når prosjektet er fullført, vil ca 1600 ungdommer (hvis 100 000 inkluderes totalt og 2000 barn med økt genetisk risiko følges opp)– måtte leve med at de er risikopersoner (dvs med risikogener) uten at de noen gang vil utvikle diabetes. 80% av de barna som har risikogenene, vil altså aldri få noen negativ helseeffekt av risikotilstanden som er identifisert gjennom deltakelse i prosjektet. Det må derfor være maktpåliggende at prosjektet heller ikke påfører disse barna noen negativ helseeffekt. Det er for denne gruppen det er vanskeligst å hevde at den mulige belastningen er ”ubetydelig” eller ”minimal” og ”kortvarig”. Foreldrenes valg om å motta risikoinformasjon som angår barnet deres, er ugjenkallelig. Vil en kunne være sikret at mulige framtidige negative reaksjoner hos barna/ungdommen på denne risikoinformasjonen kun medfører ”veldig lett og kortvarig” ubehag eller negativ helseeffekt?

I en oversiktsartikkel sies det at det bare finnes sparsom kunnskap om psykososiale belastninger ved prediktiv genetisk testing (Ross 2003), men blant de undersøkelsene som er gjort, er konklusjonen at belastningene for barna er større enn fordelene (Michie 1996, Broadstock et al 2000). Det er imidlertid usikkert hvor relevante resultatene fra andre studier

³ Det samme vilkåret (bortsett fra at ”minimal” er erstattet av ”ubetydelig”) og forståelsen av hva det innebærer, er inntatt i den foreslåtte helseforskningsloven.

⁴ Den samme anbefalingen er inkludert i NEMs retningslinjer for å inkludere mennesker med redusert eller manglende samtykkekompetanse, i forskning.

er for MIDIA-prosjektet. Som tidligere nevnt, er det rimelig å anta at belastning ved prediktiv genetisk testing vil variere med alvorlighetsgraden av sykdommen det testes for, sannsynligheten for at den utvikles, og en rekke andre omstendigheter. At belastningen ved prediktiv genetisk testing er større enn fordelene for barna, betyr heller ikke at belastningen dermed må sies å være mer enn ”minimal”. Hvis belastningen fortsatt kan sees som minimal, kan genetisk testing likevel rettferdiggjøres hvis det fins andre betydelige fordeler ved testingen enn den som angår det enkelte barn.

Det er altså vanskelig å si noe sikkert om graden av belastning som det enkelte barn vil kunne utsettes for gjennom deltakelse i MIDIA-prosjektet. Komiteen delte seg derfor også i vektningen av de ulike hensynene og vurderingen av om prosjektets betydelige (vitenskapelige og samfunnsmessige) fordeler står i et rimelig forhold til de mulige psykososiale belastningene for de deltagende barna, sett i et livsløpsperspektiv. Noen mente at usikkerheten knyttet til hvordan barna i framtiden vil reagere på risikoinformasjonen, gjør det umulig å konkludere med at belastningene er ubetydelige eller minimale for alle som inkluderes. Generell kunnskap om menneskelig forskjellighet når det gjelder risikokunnskap, evnen til bekymring og verdien av en mest mulig åpen framtid, gjør det naturlig å anta at også flere av de barna som blir inkludert i prosjektet, vil kunne bli utsatt for mer enn en ubetydelig belastning ved å delta. Andre mente at de mulige belastningene ved studien må kunne sies å være innenfor det som kan aksepteres, så lenge prosjektet kan få stor betydning for framtidige barn, og på visse andre vilkår. Andre igjen mente at det finnes for lite kunnskap om hvilke belastninger denne typen prosjekt kan medføre, og hvor betydningsfulle de kan sies å være.

Hva bør gjøres med MIDIA-prosjektet nå?

Til tross for den usikkerheten som hefter ved avveiningen mellom fordeler og ulemper ved MIDIA-prosjektet, blir likevel spørsmålet: Hva bør gjøres nå? Komiteen vurderte tre muligheter: (1) stanse nyrekruttering til prosjektet (2) videreføre prosjektet som nå, men med forslag til forbedringer, (3) endre design for siste halvdel av prosjektet. En samlet komité mente at de barna som allerede er inkludert, uansett må følges opp videre.

Komiteen mener at usikkerheten rundt psykososiale belastninger for det enkelte barn i oppveksten (som sykelliggjøring) og for den relativt store gruppen som lever videre med livstidsrisiko, best vil kunne avhjelpest hvis det er mulig å endre designet på prosjektet til et lukket design, dvs. at det ikke gis tilbakemelding til de enkelte foreldre og barn om risikogenotype. Det svarer også til anbefalingene fra for eksempel Ross (2003) som er referert ovenfor. Folkehelseinstituttet oppgir to grunner til at dette ikke lar seg gjøre. Den ene er at de mener foreldrene har rett til innsyn i de dataene som er registrert om dem selv og barna deres, hvis de ber om det. Dermed vil det lukkede designet kunne bli undergravet. Komiteen mener spørsmålet om innsynsrett i forskningsdataene må avklares før studien eventuelt endrer design. NEM har tidligere diskutert spørsmålet om innsynsrett i

epidemiologiske forskningsdata⁵ og kommentert at ulike lovverk gir ulike føringer når det gjelder innsynsrett i helseopplysninger som brukes i forskning, og eventuelle unntak fra denne. Komiteen har argumentert for at det i unntakssituasjoner kan "anses utilrådelig at den registrerte får kjennskap til" enkelte av forskningsdataene (jf. § 23 c) i personopplysningsloven, om unntak fra retten til informasjon). Den foreslåtte helseforskningsloven har også inkludert unntaksbestemmelsene fra personopplysningsloven når det gjelder retten til informasjon. Spørsmålet er om MIDIA-prosjektet kan benytte seg av unntaksbestemmelsene i personopplysningsloven og designe studien slik at innsyn ikke er aktuelt, eventuelt be om foreldrenes samtykke til at genetisk informasjon ikke tilbakeføres. Selv om konklusjonen skulle bli at innsynsretten må gjelde, kan det uansett argumenteres for at det kan være skadebegrensende å kun la dem som selv insisterer, få innsyn. Da er i det minste ikke risikoinformasjonen noe som prosjektet påfører foreldrene, som en nødvendig forutsetning for deltakelse, men noe foreldre selv aktivt velger å ta ansvar for i forhold til barna sine.

Den andre grunnen FHI oppgir for at de ikke har gått inn for et lukket design, er at de mener muligheten for rekruttering og datainnsamling (med bleietester og blodprøver) vil bli sterkt redusert hvis det ikke gis tilbakemelding til foreldrene om barna har risikogener eller ei. Vil foreldre da være tilstrekkelig motivert til å følge opp med årlige blodprøver og månedlige avføringsprøver frem til tre års alder, eller vil det være et frafall som svekker studiens vitenskapelige kvalitet? FHI antar at "compliance" vil være veldig lav hos en gruppe foreldre som ikke vet om barna deres har risikogenene eller ei, mens motivasjonen vil være stor hvis foreldrene får vite at barna følges opp *fordi* de har risikogenene (MIDIA-prosjektet med over 90% oppfølging av prøvene er en indikasjon på dette). I forhold til prosjektets gjennomførbarhet, antar komiteen at denne innvendingen er viktigere og alvorligere enn spørsmål om innsyn. Det er imidlertid vanskelig å forutse hvor vanskelig det vil være å gjennomføre en studie med et lukket design. FHI viser for eksempel til en svensk studie hvor tre av fire foreldre svarer at de ønsker kunnskap om risiko selv om det ikke finnes effektiv forebygging. Når et prosjekt først er igangsatt med tilbakemelding, er det vanskeligere å endre det underveis, også i forhold til hvilke forventninger foreldrene har. Komiteen er også klar over at det vil innebære et betydelig arbeid å endre prosjektet nå – fra rekruttering til gjennomføring.

Komiteen mener samstemmig at det mest ideelle *etisk* sett, ville være om de som inkluderes, ikke ble tilført en risikoinformasjon som det ikke kan gjøres noe med, og som barna som det først og fremst angår, heller ikke har hatt noen mulighet til å ta stilling til. Komiteen er imidlertid også klar over at det fins gode vitenskapelige grunner for å opprettholde et åpent design, og at viktige potensielle resultater av denne studien som kan komme andre til nytte i framtiden, kanskje ikke kan oppnås med en endret utforming. Når det gjelder spørsmålet om hva som bør gjøres med MIDIA-prosjektet, dersom det ikke ses som noen realistisk eller

⁵ Jf. NEMs publikasjon "Medisinsk epidemiologi og forskningsetikk" (2004)

vitenskapelig holdbar mulighet å endre studien til et lukket design, har komiteen derfor delt seg i to.

Et flertall i komiteen bestående av Åge Wifstad, William Johnsen, Kjersti Bakken, Tore Lunde, Ola Dale og Annetine Staff, mener prosjektet kan videreføres med nåværende design, men at det forutsetter flere forbedringer som kan bidra til å redusere mulige psykososiale belastninger for de inkluderte barna i fremtiden – og til å sette foreldrene bedre i stand til å vurdere om de vil at barna skal rekrutteres eller ikke. For det første forutsetter en videreføring av studien at informasjonen med forespørselen til foreldrene forbedres. Det må gis grundigere informasjon om mulige psykososiale belastninger, og det må sies klart at prosjektet ikke kan tilby noen forebygging av type 1-diabetes. Som tidligere nevnt, og i tråd med dette, anfører nå FHI (i søknaden til SHDir) at de vil endre informasjonen og si at det dreier seg om en test man bør tenke nøye gjennom på forhånd om en ønsker. FHI vil også gi informasjon om at enkelte foreldre har hatt negative reaksjoner. Komiteen mener at det i tillegg bør informeres om at også andre enn barna med de aktuelle risikogene kan utvikle type I diabetes, noe som ikke kommer klart fram av dagens informasjonsbrosjyrer. NEM anser det også som svært utilfredsstillende at det ikke skal skje noen oppfølging av barna etter at de er fylt 15 år, så lenge det påvises såkalt livstidsrisiko. Det store flertallet av ungdommene som har vært inkludert som nyfødte/spebarn, vil ikke ha utviklet type I diabetes når de er 15 år og studien avsluttes. Komiteen mener at FHI har et ansvar for beredskap og oppfølging også for denne gruppen. NEM vil gi FHI honnør for at det igangsettes et prosjekt for å få en systematisk oversikt over belastninger som foreldre og barn kan påføres som følge av risikoinformasjon. Vi vil imidlertid vektlegge at psykiatriske tester ikke er de beste til å ”måle” psykososiale belastninger (se kommentar ovenfor). Komiteen mener også at det er rom for betydelig forbedring når det gjelder den genetiske veiledningen, ikke minst den som skal gis til hele den foreldregruppen som spørres om å delta med prøver fra barna sine (100 000), i forkant av gentesting. Som tidligere nevnt, dreier det seg om valg som vil ha større betydning for barna enn for foreldrene, at det derfor kan være vanskelig å forstå og å overskue konsekvensene av disse valgene som foreldrene tar på vegne av sine barn.. Det er vanskelig å forstå at en informasjonsbrosjyre (som er det eneste disse foreldrene mottar) er tilstrekkelig veiledning i denne fasen av prosjektet. Vi mener også at det er grunn til å spørre om informasjon gjennom telefonsamtale og i brev form etter positiv gentesting, er tilstrekkelig. Riktig nok ringes alle på nytt etter 1-2 uker, og foreldrene kan også selv ta kontakt når det måtte passe dem og få utfyllende informasjon. God veiledning forutsetter imidlertid oftest personlig kontakt, med mulighet for å stille spørsmål, klargjøre, uttrykke bekymring osv.

Hvis prosjektet ikke endres til et lukket design, vil et mindretall i komiteen, bestående av Beate Hovland, Vigdis Songe-Møller, John-Arne Skolbekken og Patricia Melsom, anføre at forbedringsmulighetene i det nåværende prosjektet ikke er tilstrekkelig til å unngå at barn som inkluderes, kan utsettes for psykososiale belastninger som må anses som langt mer enn ”ubetydelige” eller ”minimale” eller ”kortvarig” (slik Ovideo-konvensjonen krever). Derfor mener disse medlemmene at prosjektet ikke bør tillates å rekruttere nye barn til studien med

det nåværende designet. Mindretallet mener at samfunnet heller må avstå fra en potensiell ny og viktig kunnskap enn å ta sjansen på å utsette barn som ikke selv kan ta stilling til forskningsdeltakelse, for mer enn en ubetydelig og kortvarig belastning.

NEM konkluderer med å berømme Karin Frydenberg for at hun har tatt opp en forskningsetisk utfordrende studie til offentlig debatt. At forskningsprosjektet reiser viktige og kompliserte spørsmål, avspeiles også i at NEMs medlemmer delte seg i et flertall og et mindretall når det gjaldt vektingen av de ulike hensynene og vurderingen av forholdet mellom mulig fordeler og ulemper i prosjektet.

Sammenfattet mener NEM at:

- Mulig psykososial belastning på deltagende barn er ikke vurdert og tatt hensyn til i studien.
- Studien har ingen sikker helsemessig gevinst for deltagende barn.
- Studien mangler oppfølging av deltagende barn over 15-årsalder. Dette må endres.
- Potensiell samfunnsnytte med ny kunnskap er stor, men usikker. Mulig nytte for fremtidige barn med risiko for type I-diabetes er mulig, men usikker.
- NEM anbefaler lukket studiedesign, dersom dette er mulig i en evt. videreføring av studien, der kunnskap om gentestingen ikke tilbakemeldes foreldrene (kun informasjon om positive autoantistoffer). En videreføring av studien forutsetter vesentlige endringer i informasjon før inklusjon samt en oppfølging av barna etter 15 års-alderen
- Dersom ikke lukket studiedesign er mulig, har komiteen delt seg i to ift om studien overhodet kan videreføres, selv etter at forutsetningene over er tilfredsstillt. Komiteens medlemmer har vektlagt noe forskjellig de mulige positive konsekvenser av studien (for samfunnet og fremtidige diabetesbarn) og mulige negative effekter (for deltagende barn med positive risikogener).

Med vennlig hilsen

Beate I. Hovland
Leder av NEM

Knut W. Ruyter
Sekretariatsleder

Kopi:
Sosial- og helsedirektoratet

Bioteknologinemnda

Referanser:

Broadstock M, Michie S, Marteau TM (2000). The psychological consequences of predictive genetic testing: a systematic review. *Eur J Hum Genet* 8: 731-738.

Brodersen J, Thorsen H, Cockburn J (2004). The adequacy of measurement of short and long-term consequences of false-positive screening mammography. *J Med Screen* 11: 39-44.

NEM (2004). Medisinsk epidemiologi og forskningsetikk. Publikasjon nr. 6. Oslo: Forskningsetiske komiteer.

NEM (2005). Redusert samtykkekompetanse i helsefaglig forskning. Oslo: Forskningsetiske komiteer.

Michie S (1996). Predictive genetic testing in children: paternalism or empiricism. I: Marteau T, Richards M, red. *The troubled helix: Social and psychological implications of the new genetics*. Cambridge: Cambridge University Press: 177-183.

Ross, L.F. (2003). *Minimizing risks. The ethics of predictive diabetes mellitus screening research in newborns*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 89-95.

Wilson JMG, Jungner G (1968). Principles and practice of screening for disease. Public health papers nr. 34. Geneve: World Health Organization