

Ira Haraldsen
Oslo Universitetssykehus HF-Rikshospitalet
Avdeling for Psykosomatisk Medisin

Vår ref.: 2015/314

REK ref.:2014/1749

Dato: 08.09.2015

HPT aksens dysfunksjon i Down Syndrom - en risikofaktor for senere utvikling av Alzheimer Demens

Prosjektbeskrivelse i henhold til søknad

”Alzheimers sykdom (AD) er en betydelig sykdomsutfordring for samfunnet. WHO anslår at mer enn 30 millioner mennesker lider av AD globalt, og en dobling forventes i 2030. En utfordring i diagnostisering er mangelen på tidlige diagnostiske markører. Prosjektet er basert på nylige oppdagete effekter av kjønnshormoner på AD. GnRH (Gonadotropinfrigjørende hormon) er et nevrohormon som bl.a. påvirker hippocampus, et hjerneområde som affiseres tidlig i utviklingen av AD. Uttrykk og funksjon av hippocampale GnRH-reseptorer endres ved AD, og vår egen nyere forskning tyder på at endringen inntreffer tidlig i sykdomsforløpet. En måte å bekrefte hypotesen er å vurdere HPG-akse dysfunksjon hos personer med økt risiko for utvikling av AD, som personer med Down syndrom (DS), hvorav 75% har utviklet AD ved 60 år. Ved å undersøke avleiringer i hjernen samt undersøkelser av kognitiv funksjon, ønsker vi å identifisere sammenheng mellom funksjonssvikt og 10-20 år tidligere begynnende hormonforandringer.”
Det fremgår av sakspapirene forøvrig at det er karakteristisk for personer med Downs syndrom at de i tillegg til høy risiko for Alzheimers sykdom, har forstyrrelser i HPG-aksen (hypothalamus – hypofyse (pituitary) – gonade). De har også forstyrrelser i HPT-aksen (hypothalamus – hypofyse – thyreoidea), som derfor også vil bli undersøkt. Men det er kjønnshormonforstyrrelser som mulig biomarkør for fremtidig Alzheimerutviklingen som er det primære.

Tidligere saksbehandling

REK behandlet søknaden tre ganger. Første gang i møtet 21.10.14, og utsatte den gang å fatte vedtak: «Komiteen mener det er vanskelig å se om hypotesen i prosjektet dreier seg om Alzheimerutvikling hos personer med Down syndrom, eller om Alzheimer sykdom generelt. Prosjektbeskrivelsen i søknaden ser ut til å ha et generelt Alzheimerutgangspunkt, og dette er etter komiteens mening etisk utfordrende.

En etisk utfordring dreier seg om utvalget, det vil si at trisomi 21 her primært fungerer som et kriterium for å utvikle en modell. Videre forstår komiteen det slik at begynnende demensutvikling vil være et inklusjonskriterium. Kriterier for forskning på personer uten samtykkekompetanse vil således også være en utfordring i prosjektet.

Komiteen viser til helseforskningsloven § 18, som sier at forskning som inkluderer personer uten samtykkekompetanse bare kan finne sted dersom det er grunn til å anta at resultatene av

forskningen kan være til nytte for den aktuelle personen eller for andre personer med samme aldersspesifikke lidelse, sykdom, skade eller tilstand.

Selv om søker for så vidt anfører at det vil være påregnelige fordeler for denne pasientgruppen, kan komiteen ikke se at dette er sannsynliggjort i tilstrekkelig grad. Slik komiteen ser det, kan ovennevnte uttrykte bekymring komprimeres i følgende spørsmål; kan denne forskningen gjøres på en annen gruppe? Er formålet reelt sett å forske på demensutvikling hos personer med Downs syndrom? Komiteen ber om en tilbakemelding på dette.»

Komiteen ber også om svar på hvor langt deltakerne skal følges, hvordan samtykkekompetansen vil bli vurdert og har dessuten noen spørsmål om bruk av en eksisterende biobank.

Søkerens tilleggsopplysninger: Søkeren svarer at undersøkelsen kun kan utføres på denne gruppen, siden det bare er personer med Down syndrom som i utgangspunktet har en kjent kombinasjon av de faktorer som ønskes undersøkt og tidlig utvikling av Alzheimers sykdom. «Vi ønsker å bruke kombinasjonen av nevropsykologisk undersøkelse, questionnaire, hormonverdier i blod, Flutemetamol PET og MR for å avdekke en begynnende demensutvikling og dermed potensielt åpne et nytt vindu for mulig behandling/tidlig intervensjon.» Samtidig blir det gjentatt at de mener at dersom hypotesen blir bekreftet, vil dette få betydning for diagnostikk og utvikling av Alzheimers sykdom generelt i folkehelseperspektiv.

Søker svarer at undersøkelsen er en tverrsnittsundersøkelse av i alt 100 personer med DS og begynnende kognitiv svikt. De ønsker å analysere resultatene på gruppenivå. Individuell oppfølging av enkeltpersoner er foreløpig ikke planlagt, men man kan ev. komme tilbake med en ny søknad om oppfølging etter 5 år.

Når det gjelder samtykkekompetanse svarer søker at den vil bli vurdert i samråd med det Nasjonale Nettverk for personer med Down syndrom som er en pasientorganisasjon. I tillegg til forsøkspersonen, skal også en eventuelt verge uttale seg om samtykkekompetanse. Det henvises her til Vergemålsloven.

Når det gjelder bruk av eksisterende biobank, svarer søker at det likevel ikke blir nødvendig å bruke biobanken siden forsøkspersonene allerede er genetisk testet.

REK tok prosjektet til ny behandling i møtet 26.3.15: Komiteen finner ikke at søker i sine svar har klargjort saken i særlig grad. Søknaden avvises med samme begrunnelse som nevnt etter første gangs behandling.

Klage

Prosjektleder sender inn klage 21.5.15. Søker endrer nå sin opprinnelige søknad og meddeler at dette ikke dreier seg om generell Alzheimerforskning, men utelukkende om forskning på Alzheimers sykdom hos personer med Down syndrom. Søker skriver videre: «Vi er uenige i at det er noen form for relevant risiko ut i fra vår planlagte studie, og mener at graden av ubehag ved de planlagte nevropsykologiske og radiologiske/nukleærmedisinske undersøkelsene kan sammenlignes med en ordinær klinisk undersøkelse.»

De ønsker nå bare å bruke personer som har samtykkekompetanse, uten at det blir nærmere klargjort hvordan dette skal vurderes. I tillegg stedfortredende samtykke ved verge.

De opplyser at de vil ha bruk for to biobanker for formålet, en generell og en spesifikk uten at det redegjøres nærmere for dette.

REK behandlet klagen 11.6.15: Anken avvises med følgende begrunnelse: «Komiteen anførte i sitt avslag at man mente prosjektgruppen i for liten grad hadde balansert hensynet til deltakerne i forhold til den vitenskapelige nytten. Man er stadig av denne oppfatningen.

Når det gjelder belastningen for gruppen, er ikke komiteen enig med klager i at undersøkelsene er sammenlignbare med en ordinær klinisk undersøkelse. Intervensjonen i prosjektet gjøres kun med tanke på forskning, og har liten (eller ingen) nytte for den enkelte deltaker. Komiteen er bekymret for den belastning spørreskjemabatteriet og PET-scann trommelundersøkelsen kan utgjøre for deltakerne.

Komiteen savner fremdeles en presis vurdering av hvordan samtykkekompetanse vil spille inn, med tanke på den gruppen som skal undersøkes, og med tanke på at man nå angir at man kun vil inkludere personer med full samtykkekompetanse.»

Klagen ble deretter oversendt NEM for endelig vedtak.

NEMs vurdering

Prosjektleder kontaktet leder i NEM og sekretariatsleder før møtet og oversendte et brev 28.8.15 med informasjon om prosjektet og påstand om at REK hadde misforstått hovedhensikten ved prosjektet. Brevet ble forlagt REK sør-øst C som avviste at det forelå nye momenter i brevet som hadde betydning for komiteens tidligere vedtak. NEM tok derfor klagen til behandling på komitémøtet 1.9.15.

NEM synes at det er interessant hypotese som skal testes og påpeker viktigheten av at det gjøres forskning på demens hos personer med Down syndrom (DS). Det foreligger en grundig protokoll på engelsk med mange litteraturhenvisninger. Det er noe differanse mellom protokoll og søknad, sannsynligvis på grunn av mange endringer underveis. Men prosjektet preges, som også REK påpeker, av tilsynelatende stor avstand mellom forskningsgruppen og gruppen av forsøkspersoner. Det gjelder forsøksgruppens sårbarhet, samtykkeproblematikk og vurdering av demensutvikling hos enkeltindividene. I tillegg til stadige endringer og bestående uklarheter.

I brev ettersendt NEM 28.8 hevder prosjektleder at REK har misforstått hovedhensikten med prosjektet. Prosjektleder skriver: ”Dessverre har det oppstått en misforståelse vedrørende hovedhensikten med prosjektet, dvs det er ikke å anvende Down personer som modell for Alzheimers sykdom, men å studere mekanismer som kan føre til Alzheimers sykdom (AD) hos Down personer.” NEM stusser litt over denne påstanden da det fremkommer meget klart i REKs avslag datert 1.7.15 at de ved tredjegangsbehandling legger til grunn at prosjektets oppgitte formål er å studere AD hos personer med Down. REK avviser også at brevet inneholder nye momenter.

Design og søknad

NEM ser klare utfordringer ved prosjektets design og mulighet til å besvare de forskningsspørsmål som stilles. Et hovedanliggende er mangelen på et longitudinelt design som komiteen ser som en forutsetning for å kunne bekrefte hypotesen. Gruppen som undersøkes har ingen demens, kun begynnende tegn til kognitive forandringer. En eventuelt positiv korrelasjon mellom HPG-dysfunksjon og lette tegn til kognitiv svikt på undersøkelsestidspunktet, må derfor følges opp over år på individnivå dersom hypotesen om forstyrrelser i HPG-aksen som prediktor for utvikling av Alzheimer demens skal bekreftes. Prosjektleder legger videre betydelig vekt på at tidlige funn ved flutemetanol PET-scanning er patognomisk for Alzheimer. Det fremstår da diskrepans mellom vektlegging av denne undersøkelsen og det faktum at bare 20 – 40 personer uten kontroller skal gjennomgå PET-scan.

Det er også en diskrepans mellom søknaden med endringene som er gjort underveis og protokollen. Det gjelder antallet – protokollen sier 40 personer + 40 kontroller. I søknaden er dette endret til 100. Protokollen sier alle skal gjennomgå PET-scan, men i søknaden står det bare 20 – 40 personer. Prosjektleders klargjøring av at prosjektet er en studie av AD hos personer med DS, fremgår ikke like klart av protokollen, der det flere steder henvises til den generelle betydningen av dette for den alminnelige AD-diagnostikk og den potensielle betydning det kan ha for hele helsetjenesten.

Spørsmålet om biobank har vært besvart på ulike måter i alle henvendelser fra prosjektleder til REK. I brev til NEM opplyses det at: «Biobanketablering er ønskelig, men vi vurderer at pasienter med Down Syndrom har overgjennomsnittlig ofte en sprøytefobi. Vi vil evaluere dette fra case til case.» Det er vanskelig å se at prosjektet kan gjennomføres dersom et større antall av forsøkspersonene motsetter seg blodprøvetaking idet forstyrrelser i HPG-aksen er selve grunnlaget for hypotesen.

Samtykke

I klagen til REK skriver prosjektleder: «Vi ønsker å inkludere DS personer som fortsatt ikke har tegn til demens/ eller kun har lette tegn til kognitiv nedgang, og ellers er friske. Dermed vil alle kandidater ha samtykkekompetanse og forstå hva studien innebærer», noe som gjentas i brevet til NEM 3. siste punkt uten at det beskrives hvordan man skal sikre seg at personene faktisk er samtykkekompetente. Det er videre uklart hvorfor det likevel skal innhentes samtykke fra personer/foreldre når man i utgangspunktet kun har inkludert personer som selv er samtykkekompetente. Prosjektleder har tidligere skrevet som svar på spørsmål fra REK at samtykkekompetansen vil bli vurdert sammen med NNFD –pasientforeningen og verge via Vergemålsloven, samt med veiledning fra Klinikk for Kirurgi og nevrofag ved OUS. Den naturlige samarbeidspartneren her ville etter NEMs vurdering være Habiliteringstjenesten ved OUS eller SiA. NEM synes ikke det er redegjort på en tilfredsstillende måte for hvordan forsøkspersonenes samtykkekompetanse skal vurderes.

Personer med Down syndrom er en heterogen gruppe, men i forskningssammenheng er de å betrakte som en sårbar gruppe. Dette innebærer at det stilles særskilte krav til utforming og gjennomføring av forskningen. Blant annet stilles det krav til at forsker beskriver og gjennomfører forskningen slik at det er hevet over enhver tvil at risikoen og ulempen forskningsdeltakerne utsettes for er ubetydelig. I tillegg må resultatet av forskningen komme den enkelte deltaker eller personer med samme aldersspesifikke lidelse, sykdom skade eller tilstand til gode.

Nytte vs belastning

I klagen skriver prosjektleder at belastningen på forsøkspersonene tilsvarer en vanlig klinisk undersøkelse. Prosjektet medfører etter REK og NEMs vurdering betydelig mer enn det. Gruppen utsettes for omfattende nevropsykologisk testing og to for dem sannsynlig belastende undersøkelser gjennom PET-scanning og MR-undersøkelser. Dette har ingen nytte for den enkelte forsøksperson og betydningen for gruppen som helhet er heller ikke sannsynliggjort.

I sitt ettersendelsesbrev til NEM skriver prosjektleder at deltakerne kan ha egennytte ved at de ved bekreftelse av hypotesen kan tilbys hormonbehandling for å lindre lidelsen, forkorte pleieavhengig tid betraktelig og bedre livskvaliteten til både pårørende og personene det gjelder. NEM finner ikke denne påstanden sannsynliggjort ut fra den kunnskap man i dag har om hormonbehandling og Alzheimer demens.

Før forskning på mennesker gjennomføres skal det gjøres en grundig vurdering av risiko og belastning for deltakerne. Disse må stå i forhold til påregnelige fordeler for forskningsdeltakeren selv eller for andre mennesker. Belastningen ved å delta må vektles opp mot nytten av prosjektet. Beskrevne problemer med diskrepans mellom forskningsspørsmål og design, utvalgsstørrelse og uklarheter vedrørende vurdering av samtykkekompetanse bidrar samlet til at NEM vurderer sannsynliggjort nytte som for liten til at prosjektet kan gjennomføres i den form det er fremlagt for forhåndsgodkjenning.

Vedtak

Klagen forkastes. Prosjektet er ikke godkjent i nåværende form.

Hilsen



Dag Bruusgaard
Professor dr.med.
leder av NEM



Jacob C Hølen
sekretariatsleder i NEM, PhD

Kopi

REK