



BESLUT
2009-11-06

Dnr Ö 23-2009

SÖKANDE FORSKNINGSHUVUDMAN

Region Skåne
Lunds universitet
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö

SAKEN

Prövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen)

Region Skåne, Lunds universitet, har hos Regionala etikprövningsnämnden i Lund ansökt om etikprövning av ett projekt med titeln "TrialNet Skåne – Utveckling av typ 1 diabetes". (Projektnummer: TrialNet – TN-01. Version nummer: januari 2009.)

Regionala etikprövningsnämnden i Lund har i beslut den 6 augusti 2009, dnr 2009/78, överlämnat ärendet till Centrala etikprövningsnämnden, se Bilaga 1.

Typ 1 diabetes (T1 D) är en av de vanligaste kroniska autoimmuna sjukdomarna. T1 D utvecklas genom att en autoimmun process förstör de insulinproducerande betacellerna i bukspottkörteln. Sjukdomen som drabbar 1 % av alla nyfödda barn i Sverige under deras livstid kräver livslång insulinbehandling och medför enorma påfrestningar i vardagslivet för drabbade individer, både barn och vuxna, samt en hög risk för allvarliga långtidskomplikationer.

För att utveckla T1 D behövs dels en genetisk (ärfilig) känslighet, s.k. predisposition, och dels utlösande och påskyndande faktorer i omgivningen. Innan sjukdomen bryter ut pågår en obemärkt autoimmun process genom att det egna immunförsvaret förstör betacellerna i bukspottkörteln vilket leder till att den egna insulinproduktionen till sist upphör. Vilken eller vilka omgivningsfaktorer som utlöser och påskyndar denna process hos individer med förhöjd ärfilig risk är fortfarande oklart. Genom att undersöka ärfilig risk och genom att mäta de autoantikroppsmarkörer som är ett mått på den pågående autoimmuna processen, kan sjukdomen till viss del förutsägas.

Det vetenskapliga syftet med föreliggande undersökning är primärt att få information om den naturliga bakgrunden och de sjukdomsalstrande faktorer som styr utvecklingen av T1 D. Det sekundära syftet är att förenkla rekrytering och bedömning av individer som kan komma i fråga vid studier som förebygger T1 D. En tidigare studie i ett liknande syfte har gjorts av samma forskningsteam.

Deltagare i studien är ännu friska individer som har en släkting med T1 D. Undersökningsvariabler som används för att rekrytera deltagare är analys av förhöjd ärfilig risk och autoantikroppsmarkörer för autoimmunitet mot bukspottkörtelns betaceller. På varje barnklinik i Region Skåne eller via brev och annonser informeras familjerna till alla typ 1 diabetesbarn som för närvarande behandlas och kontrolleras vid respektive barnklinik. Motsvarande information kommer att finnas tillgänglig vid varje diabetesmottagning i Region

Skåne. Släktingar (ålder 1-45 år) till individer med T1 D erbjuds att delta i steg 1 (urval eller screening). Personer som är intresserade av att delta kontaktar en forskningssköterska som informerar om studien och inhämtar samtycke. Föräldrar som vill att deras barn ska delta lämnar samtycke tills barnet är 16 år. Deltagare som är 16 år men yngre än 18 år kan om de så önskar lämna eget samtycke.

Samtycke avses bli inhämtat vid samtliga av studiens tre steg. Det första steget är en urvalsundersökning med samtycke för att ta reda på om släktingar till T1 D patienter har autoantikroppar. Det andra steget är att bedöma risk för T1 D hos autoantikroppspositiva individer med hjälp av analys av förhöjd ärftlig risk. Deltagarna indelas därefter i tre riskkategorier: <25 %, >25 % och >50 % risk att få T1 D inom fem år. Det tredje steget är att följa deltagarna med autoantikroppsanalyser två gånger per år i fem år eller till dess att deltagarna kan randomiseras till kliniska försök att förebygga T1 D beroende på grad av risk.

Den regionala etikprövningsnämnden har överlämnat ärendet till Centrala etikprövningsnämnden med hänvisning till delade meningar i frågan om studien ska få omfatta barn under 18 år.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Det råder inget tvivel om att den aktuella studien kan tillföra ny kunskap som är av värde för att få kännedom om vilka sjukdomsalstrande faktorer som styr utvecklingen av T1 D. De risker som kan uppkomma för forskningspersonerna är främst knutna till sådana olägenheter som det kan innebära att leva med kunskapen om att löpa risk för en allvarlig sjukdom. Det finns endast begränsad kunskap om vilka påfrestningar detta kan tänkas medföra. När det gäller vuxna deltagare i studien får det dock utan tvekan anses att kunskapsvinsten uppväger den risken.

I fråga om barn under 18 år måste beaktas att studien kan förväntas ge kunskap som det inte är möjligt att fullt ut få på annat sätt och att det är sannolikt att forskningen kan leda till direkt nytta för barnen med hänsyn till de eventuella möjligheterna att ge förebyggande behandling liksom till den möjlighet att påverka sjukdomsförloppet som en tidig diagnos kan medföra. Även barn bör därför kunna omfattas av studien, och det måste då i vanlig ordning kunna anförtros åt vårdnadshavarna att avgöra frågor kring barnets deltagande. Enligt 18 § etikprövningslagen gäller dock i fråga om en forskningsperson som har fyllt 15 år men inte 18 år att hans eller hennes eget samtycke är nödvändigt, för det fall att han eller hon inser vad forskningen innebär. I samma paragraf föreskrivs att forskning på barn under 15 år trots samtycke från vårdnadshavarna aldrig får utföras om barnet inser vad forskningen innebär och motsätter sig denna.

Informationen till forskningspersonerna har på föranledande av den regionala etikprövningsnämnden förbättrats och får i sin nu föreliggande form anses godtagbar. Centrala etikprövningsnämnden förutsätter att innebörden av forskningen muntligen förklaras särskilt för de barn som ingår i studien i den mån barnet har förutsättningar för att förstå en sådan förklaring.

Dnr Ö 23-2009

Centrala etikprövningsnämnden godkänner den forskning som avses med ansökningsen på villkor att 18 § etikprövningslagen iakttas vad gäller de barn som kommer att ingå i studien.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Lennart Lindgren, Kickis Åhré Älgamo (skiljaktig mening), Gunn Johansson, Bo Petersson och Ulrik Ringborg efter föredragning av Johan Munck. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit ersättarna Anitha Bondestam, Pehr Olov Pehrson, Elisabet Andersson, Sighild Westman-Naeser samt juristen Pia Carlsson.

Skiljaktig mening, se Bilaga 2.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck



Avdelning 1

Protokollsutdrag, PROTOKOLL 2009/7

CENTRALA ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN	
Ink	2009-08-18
Dnr:	023-2009
Handl:	
1(2)	

Sammanträde 2009-08-06, kl 13:00 – 17:25
Konferensrummet, Stora Algatan 4, Lund

NÄRVARANDE

Ledamöter

Ordförande

Gunilla Hedesten Nordin

Ledamöter med vetenskaplig kompetens

Jan Rosenquist, vetenskaplig sekreterare,

Elisabet Englund

Marita Hilliges

Birgitta Hovellius

Rolf Ljung, deltog ej i 244/09 pga jäv samt ej i 431/09 och 462/09

Jan Lexell

Holger Luthman, deltog ej i 78/09 och 244/09 pga jäv

Margareta Östman

Företrädare för allmänna intressen

Karolina Skog

Catarina von Blixen-Finecke

Lars Olin

Inger Sandell Norén

Lars-Ivar Ericson

Övriga närvarande

Administrativ sekreterare

Jacob Branting

§ 3

Ansökningar som varit upptagna på föredragningslista tillhörande tidigare möten

Punkten 3.2

Dnr 2009/78

Föredragande

Birgitta Hovellius

Forskningshuvudman

Region Skåne och Lunds universitet

Forskare som genomför projektet (kontaktperson)

Projekttitel

TrialNet Skåne - utveckling av typ 1 diabetes. Projektnummer:

TrialNet - TN-01. Version nummer: januari 2009.

Beslut

Nämnden fann efter diskussion och försöksvotering att fem ledamöter ville avslå ansökan i den del som gäller forskningspersoner under 18 år men i övrigt godkänna ansökan under det att åtta ledamöter ville godkänna hela studien med villkor. Fyra ledamöter begärde att ärendet skulle

överlämnas till den centrala nämnden enligt 29 § lagen om etikprövning av forskning som avser människor (2003:460).

Nämnden överlämnar ärendet för avgörande av den centrala nämnden samt bifogar följande

Yttrande

Sedan sökanden vid två tillfällen beretts tillfälle att komplettera ansökan ansåg flertalet av nämndens ledamöter att kompletteringarna var tillfredsställande och ville godkänna ansökan med villkor att informationen till forskningspersonerna kompletterades med formuleringen: "Enligt lagen (2006:351) om genetisk integritet mm. framgår att försäkringsbolag har rätt att i fråga om riskbedömda personförsäkringar efterforska eller använda genetisk information i samband med ingående, ändring eller förnyelse av avtal om försäkring" istället för den av sökanden föreslagna.

Nämndens mindretal har i särskilt yttrande, se bilaga 3, utvecklat sina skäl för ett avslag av projektet beträffande omyndiga forskningspersoner.

Att protokollsutdraget överensstämmer med originalet intygar:



Jacob Branting

Administrativ sekreterare avdelning 1
Tel 046-222 4180

Expedieras till:

- Institutionen för kliniska vetenskaper, ing 72
hus 91 plan 10, UMAS, 205 02 Malmö
- Institutionen för kliniska vetenskaper/Malmö,
UMAS, 205 02 Malmö
- Endokrinologiska kliniken, ing 53 plan 5,
UMAS, 205 02 Malmö

**Regionala etikprövnings-
nämnden i Lund**

**Dnr 2009/78
(Bilaga 3)**

Särskilt yttrande beträffande projektet Trialnet Skåne-utveckling av typ 1 diabetes. Projektnummer: TrialNet –TN-01 Version nummer: januari 2009 Skåne avgivet av Birgitta Hovellius med instämmande av Lars-Ivar Ericson, Karolina Skog samt Lars Olin.

Etisk granskning av forskningsprojekt kan gälla: 1. Förutsättningar och förförståelse 2. Själva projektet 3. Konsekvenser

1. Förutsättningar och förförståelse

En viktig forskningsetisk fråga i detta forskningsprojekt och i många andra är förhållandet mellan risk och nytta. Forskningens uppgift är att ta fram ny kunskap och det är helt accepterat att under vissa villkor utsätta personer, även barn, för tester och undersökningar utan att deltagarna får några egna fördelar av detta. Forskningen kan vara motiverad av förväntade fördelar för grupper av patienter, för samhället i en vidare mening och för vetenskapen. Men dessa fördelar måste vara större än de negativa konsekvenserna för försökspersonerna eller andra och villkoras av att den enskilde individen inte drabbas mer än minimalt. Särskilt är det *inte* rimligt att tillåta forskning som medför påtagliga risker eller livslånga belastningar, när det gäller personer som inte själva kan ge sitt samtycke, t ex barn. Det finns studier som visar att många som tackar ja till att delta i forskning tror att detta kan ge egna hälsovinster, även om de blivit informerade om att vinsterna med deltagande är små (så kallat "terapeutiskt missförstånd"). Det är också etiskt utmanande att tillskriva friska personer påtaglig risk för allvarlig sjukdom, inte minst eftersom detta kan bidra till riskfokusering och sjukliggörande.

I det aktuella projektet är försökspersonerna friska personer mellan 4 och 45 år, som screenas för riskfaktorer för diabetes typ 1 och därefter följs under 5 år. Det gäller anhöriga till diabetespatienter på mottagningar i Skåne och anhöriga som informeras via annonser i pressen. Det finns idag ingen behandling eller förebyggande åtgärd som kan användas för att förhindra typ 1 diabetes, när autoantikroppar eller genetiska riskfaktorer påvisats. Det kan noteras att försök görs att utveckla vacciner mot diabetes. Att känna till att risken för diabetes är ökad kan möjligen i enstaka fall leda till att diagnosen diabetes ställs något tidigare. Men kunskap om diabetesrisk kan också leda till en alltför uttalad uppmärksamhet på alla besvär (trötthet, feber, infektioner osv), som normalt under årens lopp drabbar alla personer, inte minst barn. Att leva med påtaglig risk för diabetes kan få psykologiska och sociala effekter. De psykologiska effekterna kan leda till sjukdomskänsla, krisreaktion, oro/ångest och liknande problem. Som sociala effekter kan nämnas inställning till val av utbildning, satsning

på fritidsaktiviteter, upplevda möjligheter att resa i u-länder osv. Det kan också diskuteras vilka konsekvenser en hög risk att få diabetes kan ha eller kommer att få i försäkringssammanhang.

Det finns mycket begränsad kunskap om hur det är att leva med risk för allvarlig sjukdom, vilket särskilt gäller för barn. De undersökningar som gjorts har kritiserats för att använda psykometriska instrument som inte utarbetats för sådant ändamål och som därför inte är tillförlitliga för att bedöma upplevelser av riskfaktorer.

Forskningsetiske Komiteer (De nasjonale forskningsetiske komiteer) i Norge har gjort en omfattande utredning (07.4.179) av ett forskningsprojekt med liknande frågeställningar som det aktuella projektet: "Prediktiv gentestning av barn for om mulig å avdekke miljøårsaker till type 1-diabetes – MIDIA-prosjektet i regi av Folkehelseinstituttet". Värderingen påbörjades med anledning av att en allmänläkare mött en mamma som var chockad efter beskedet att det nyfödda barnet hade genetisk risk för diabetes. Allmänläkaren ställde därför ett antal forskningsetiska frågor till läkarföreningens etiska råd. Hon påpekade hur svårt det kan vara att förstå den riskinformation som ges och att detta ställer extra stora krav på informations- och samtyckeprocessen. Ska det alls utföras genetiska tester på barn för en sjukdom som inte kan förebyggas? Vilken belastning utsätts föräldrarna för? Vilka är de psykosociala konsekvenserna för föräldrar/barn? Vid vilken ålder och hur ska barnen informeras om sin risk?

Forskningsetiska Komiteer har redovisat sin värdering på 16 sidor och kunde inte fatta ett enhälligt beslut. Med en rösts övertikt i kommittén avbröts projektet 2007 efter att ha pågått sedan 1999 och inkluderat cirka 50 000 av de 100 000 barn som det var avsikten att inkludera i undersökningen. Sammanfattningen blev att man bör hellre avstå från potentiell ny och viktig kunskap än att utsätta barn för något som kan innebära betydlig och långvarig belastning - och som barnen inte själva kan ta ställning till.

2. Själva projektet

Om det aktuella forskningsprojektet ska genomföras måste informationen till försökspersonerna bearbetas ytterligare. Detta gäller framför allt informationen till föräldrar med barn i åldern 4-18 år. Det ska finnas

1. Information till föräldrar till barn som kan bli försökspersoner samt samtyckeformulär med underskrift av båda föräldrarna eller vårdnadshavarna
2. Information till försökspersoner över 18 år
3. Information till barn. Åldersanpassad information rekommenderas.

Det finns ingen specifik information till föräldrar till barn 4-18 år. I den aktuella informationen till vuxna anges att det kan innebära "oro" och i informationen till barn att man kan bli "lite nervös" av att få veta att man har risk för diabetes. Forskargruppen anger på EPNs fråga om detta att "deltagande föräldrar känner stor trygghet i att vara del av en studie" och att "den inledande oro som en del föräldrar ger uttryck för avklingar eftersom". Vidare anges att oron snabbt går över enligt forskning från Kanada och USA. Det kan i ansökan noteras att hur barn i olika åldrar kan komma att reagera på sin sjukdomsrisk inte diskuteras eller dokumenterats. Barnen och tonåringarna är osynliggjorda i ansökan.

Försökspersonerna förespeglas förebyggande åtgärder ("Det är möjligt att TrialNet nu har förebyggande studier på gång") och att de kan komma att erbjudas att delta. I informationen

anges att tidig diagnos av diabetes kan innebära ett lindrigare sjukdomsförlopp på sikt. Finns det belägg för detta?

I informationen till föräldrar ska ingå en uppmaning att noga tänka igenom argument för och emot att låta barnet delta i forskningsprojektet. Det ska också framgå hur forskargruppen tänkt sig att föräldrar eller andra ska informera barn i olika åldrar om att de ingår i projektet och därvid också i vilken ålder sådan information ska ges till barnen.

Forskargruppen ska också ta ställning till om det är lämpligt att ge försökspersonerna, särskilt barnen, en så exakt riskinformation som nu beskrivs, dvs att risken för diabetes är <25%, 25-50% och 75%.

Under rubriken "Kan någon annan få reda på att jag är med?" anges inledningsvis att "ingen utomstående kan få reda på att du är med i studien" och att "bara de som arbetar i studien kan komma åt uppgifter om dig". Detta motsägs dock av vad som vidare framgår under denna rubrik om försäkringsbolags rätt att efterforska uppgifter. Det behövs här en omformulering av texten.

3. Konsekvenser

Det kan förväntas att det i framtiden kommer att finnas biomedicinska möjligheter att hos barn prediktera risk för andra sjukdomar än typ 1 diabetes. Det kan komma att göras med genetiska tester, autoantikroppar, receptorer osv och vid sjukdomar som diabetes typ 2, cancer, allergiska sjukdomar mm. Det är därför angeläget att forskningsetiska frågor i projekt som det aktuella diskuteras och omprövas upprepade gånger under projektens gång - det kan vara forskning som pågår under många år eller t o m decennier. Det gäller också det aktuella projektet. Det kan diskuteras om projektets längd, 5 år, är tillräckligt för barnen i projektet, som bör följas över tonårstiden. Ny kunskap om vad biomedicinsk teknik och forskning kan föra med sig kommer att utvecklas - frågor med stor komplexitet.

Konsekvenser av nya bioteknologiska metoder är - märkligt nog - inte i någon högre utsträckning föremål för diskussion, varken inom forskarsamhället, professionen eller i samhället. Under senare år har dock läkare inom allmänmedicin i sin praktik i ökad omfattning mött de problem som uppstår då friska personer tillskrivs riskfaktorer. Det finns också forskning inom allmänmedicin om att leva med risk som vuxen, bl a flera nordiska avhandlingar (se referenslista). Det finns betydligt mindre forskning om hur det är för barn/tonåringar att leva med risk för allvarlig sjukdom, men att det åtminstone i en del fall kan innebära betydlig och långvarig (eventuellt livslång) belastning synes vara belagt.

Slutsats: Etiska skäl talar för avslag av den del av projektet som gäller barn i åldrarna 4-18 år.

Lund den 11 augusti 2009

Lunds Universitet

Referenslista

Brodersen J. Measuring psychosocial consequences of false-positive screening results - breast cancer as an example. Avhandling. Afdeling for Almen Medicin, Center for Sundhed og Samfund, Københavns Universitet. Månedsskrift for Praktisk Lægegering, 2006

Getz L. Sustainable and responsible preventive medicine. Conceptualising ethical dilemmas arising from clinical implementation of advancing medical technology. Avhandling. NTNU Trondheim, Department of Public Health and General Practice, 2006

Hvas L. Medicin til raske – en syg ide? Medikalisering og risikotænkning i almen praksis, belyst ved kvinders overgangsalder. Avhandling. Forskningsenheden for Almen Praksis og Afdeling for Almen Medicin, Center for Sundhed og Samfund, Københavns Universitet, 2008

Reventlow SD. Risikoopfattelse og osteoporose hos kvinder i alderen 60-70 år. En kvalitativ undersøgelse af risikooplevelse, kulturelle forestillinger, kropslige opfattelser og kropspraksis [Doctoral thesis]. København: Forskningsenheden for Almen Praksis, 2007.



Skiljaktig mening av ledamoten Kickis Åhré Älgamo

I fråga om barn under 18 år, som inte själva kan ge ett giltigt samtycke, måste beaktas att studien kan ge barnen en kunskap om risk för framtida sjukdom som de inte själva begärt och vars konsekvenser för barnen är otillräckligt belysta. Till detta kommer att de fördelar som en tidig kunskap om sjukdomsrisk kan förväntas ge för barnen framstår som delvis outredda. Jag anser därför att ansökningen bör godkännas på villkor att inga barn under 18 år deltar som forskningspersoner i studien.