

# **Riktlinjer för etisk värdering av medicinsk humanforskning**

Forskningsetisk policy  
och organisation i Sverige

F.d. Medicinska forskningsrådets nämnd för forskningsetik

ISSN 1401-288X

ISBN 91-85547-28-X

Tryck: Almqvist & Wiksell Tryckeri, Uppsala 2003

## Förord

Det finns flera internationella regelverk och riktlinjer (främst Helsingforsdeklarationen) som uttrycker vilka etiska spelregler som bör gälla vid forskning med människor. Vi har i Sverige sedan länge ett väl fungerande system med etikkommittéer som granskar den medicinska forskningen. Medicinska forskningsrådet tog tidigt initiativ till utveckling och samordning av den forskningsetiska granskningen och har inrättat en särskild nämnd för forskningsetik. Ett behov av en svensk uttolkning av de forskningsetiska principerna och en beskrivning av vårt system för forskningsetisk granskning har successivt vuxit fram, varför MFRs nämnd för forskningsetik fick till uppgift att sammanställa föreliggande skrift. Den första upplagan färdigställdes 1996 och en engelsk version utgavs 1999.

Huvudansvariga för den sammanställningen var *Göran Hermerén*, professor i medicinsk etik, och docent *Paul Hjemdahl*, dåvarande sekreterare i nämnden. Skriften har nu reviderats av nämnden. Ordförande i nämnden under revisionen med skriften har varit professor *Gisela Dahlquist*.

En god forskningsetik börjar alltid hos forskaren själv, varför det är viktigt att ha en hög etisk medvetenhet hos den som genomför forskningsuppgiften. Avsikten med föreliggande skrift är att dels bidra till och stimulera den etiska debatten och dels underlätta för forskare att planera och genomföra humanforskningen utifrån högt ställda krav och förväntningar. MFR hoppas att skriften skall komma till användning både i forskarutbildningen och i forskningsarbetet. Skriften kommer att revideras i takt med att den etiska debatten utvecklas, varför synpunkter på skriften tacksamt emottages. Nya nationella och internationella riktlinjer är också att vänta baserat på t ex den svenska utredningen "God sed i forskningen" (SOU 1999:4) eller pågående arbete inom EU angående etikkommittéverksamhet och läkemedelsprövningar.

*Olle Stendahl, professor*

*Huvudsekreterare i Medicinska forskningsrådet*



## Innehåll

Syfte och målgrupp .....	7
Medicinsk forskning.....	9
Helsingforsdeklarationen .....	12
Avgränsning av forskningsetik- kommittéernas arbetsuppgifter.....	15
Grundläggande etiska principer.....	17
Forskningsetiska riktlinjer .....	25
Urval av försökspersoner .....	25
Information.....	27
Samtycke .....	34
Konfidentialitet och sekretess i forskningsprojekt .....	39
Forskning med utsatta grupper .....	41
Kvalitetskrav inom biomedicinsk forskning.....	44
Forskning i flera länder .....	45
Ersättning till försökspersoner .....	47
Ekonomiska förhållanden kring forsknings- projektet och uppdragsforskningen.....	48
Forskningsetisk granskning.....	51
Kort historik.....	51
Vem kräver forskningsetisk granskning .....	54
Organisationen av forskningsetisk granskning i Sverige .....	54
Forskningsetikkommittéernas uppgift och arbete .....	61
Granskningens omfattning.....	61
Hur sker granskningen?.....	62
Praktiska råd och anvisningar .....	64
Konsekvenser av brott mot reglerna .....	75
Oredlighet i forskningen .....	77
Försäkringsfrågor .....	79
MFRs forskningsetiska riktlinjer för nyttjande av biobanker, särskilt projekt innefattande genomforskning.....	81
Inledning.....	81
Allmän bakgrund och problemidentifiering.....	82
Forskningsetiska riktlinjer.....	84

Övrigt.....	89
Litteratur .....	91
Appendix .....	99
Helsingforsdeklarationen .....	99
Ansökningsblankett till forskningsetisk kommitté .....	105
MFRs riktlinjer för dokumentation och arkivering .....	113

## Syfte och målgrupp

Ett samlat svenskt policydokument om etisk värdering av medicinsk forskning med människor, med beskrivning av hur forskningsetisk granskning bedrivs i landet sammanställdes av Medicinska forskningsrådets nämnd för forskningsetik 1996. Utgångspunkten är Helsingforsdeklarationen, senast reviderad 1996, men texten anknyter även till andra internationella riktlinjer inom området. De viktigaste av dessa finns angivna i litteraturlistan. Föreliggande dokument kompletterar och preciserar de instruktioner som skall finnas för alla regionala granskningskommittéer i landet. Organisatoriska och praktiska frågor i samband med forskningsetisk granskning berörs även i slutet av dokumentet.

Skriften är tänkt att användas som ett policydokument i den meningen att det skall vara utgångspunkt för ställningstaganden som MFRs nämnd gör i olika forskningsetiska frågor och ligga till grund för etikkommittéernas arbete med granskning av ansökningar. Slutligen är den tänkt att tjäna som vägledning till medicinska forskare vid planering och etisk värdering av forskningsprojekt, samt vid formulering av ansökningar till forskningsetikkommittén.

Målgrupper är medicinska forskare och forskarstuderande, samt etikkommittéledamöter, vilka granskar den medicinska humanforskningen. Skriften bör också kunna läsas av andra intressenter, t ex sponsorer av medicinsk forskning samt patienter och andra som medverkar i olika forskningsprojekt.

Forskningsetiska värderingar betingas av aktuella kunskaper och åsikter. Sådana värderingar är ej statiska, varför policyuttalanden i denna skrift fortlöpande kan komma att modifieras i ljuset av nationella och internationella forskningsetiska diskussioner och erfarenheter som vinnas vid tillämpningen av riktlinjerna.

Syftet med dokumentet är att stimulera den forskningsetiska debatten, och att på sikt förbättra etiken i forskningen på ett

sätt som kommer patienter och försökspersoner till godo och bidrar till att bevara och stärka förtroendet för den medicinska forskningen.

Skriften ger även en översiktlig information om forskningsetik-kommittéernas organisation och arbete. Administrativa lösningar i samband med den forskningsetiska granskningen kan variera något från kommitté till kommitté, även om ansträngningar görs att samordna verksamheterna. Informationen i denna skrift bör därför kompletteras med mer praktiska anvisningar från respektive etik-kommitté.



## Medicinsk forskning

Medicinsk forskning kan bedrivas bl a på försöksdjur eller genom medverkan av patienter och/eller friska försökspersoner. För försök på djur gäller särskilda lagar och bestämmelser och en organisation med djurförsöksetiska kommittéer, som sorterar under jordbruksdepartementet. Här diskuteras endast etiska riktlinjer för humanforskning.

Medicinska forskningsresultat gör det möjligt att förbättra och bedöma förebyggande insatser, diagnostik och behandling. Därmed bidrar den medicinska forskningen till att förbättra medborgarnas hälsa och sjukvården. Det är viktigt att sådan forskning bedrivs; det är också viktigt att den bedrivs enligt accepterade etiska riktlinjer och regler. Att se till att detta sker är etikkommittéernas uppgift.

Forskning leder till nya kunskaper och dessa kunskaper kan i sin tur tillämpas på olika sätt. Medicinsk forskning är viktig genom att den ger kunskaper som kan hjälpa till att förbättra individens och gruppens hälsa. Det finns därför ett berättigat krav att ta fram sådana kunskaper. Detta kan kallas **kunskapskravet**. Det kan motiveras med hänvisning till de allmänna kraven att göra gott och att inte skada.

Samtidigt får människor inte utsättas för onödigt obehag eller skada. De har rätt till integritet och skydd mot insyn i sitt privatliv. Dessa krav kan med ett samlande namn kallas för **skyddskravet**. Detta kan motiveras med det allmänna kravet på respekt för personer. Skyddet mot påtvingade kroppsliga ingrepp och kravet på respekt för enskilda personers integritet har också stöd i den svenska grundlagen.

Dessa olika krav är legitima. Medicinsk forskning på människor kan emellertid medföra att konflikter uppkommer mellan kraven. Vad som är nyttigt för den ene kan vara skadligt för någon annan. De som deltar i forskning kan utsättas för ett visst obehag, deras tid tas i anspråk etc. Vissa medicinska åtgärder kan även vara riskfyllda

för individen. Samtidigt kan forskning leda till kunskaper som gör det möjligt att hjälpa patienter som deltar i denna eller andra, nuvarande och framtida patienter. Det blir därmed nödvändigt att väga kraven mot varandra och - i varje enskild situation - bestämma sig för vilket krav som väger tyngst.

Förtroendet för forskningen är viktigt. Det är en förutsättning för att människor skall ställa upp som försökspersoner, vare sig de är patienter eller friska. Allmänheten har ett grundmurat förtroende för svensk medicinsk forskning och medverkar i regel gärna som försökspersoner. För att ytterligare förbättra och stärka förtroendet för den medicinska forskningen är det emellertid nödvändigt att den bedrivs på ett sätt som uppfyller högt ställda etiska krav.

Det finns många olika slag av forskning, också inom medicinen. Försökspersonerna kan vara patienter, men även friska personer. I fortsättningen används oftast uttrycket "försökspersoner", för enkelhets skull, men dessa kan samtidigt vara patienter. **Icke-terapeutisk forskning** utförs med vissa försökspersoner eller patienter idag, medan resultaten i regel kommer andra patienter till godo - nu eller i framtiden. Vid **terapeutisk** forskning, å andra sidan, kan patienten själv ha direkt nytta av forskningen. De forskningsetiska problemen kan se mycket olika ut, beroende på vilket det vetenskapliga problemet är, vilka typer av data som används för att belysa problemet, hur dessa data insamlas, bearbetas, analyseras och förvaras, och hur resultaten av undersökningen kan komma att tillämpas. Detta gör det svårt att i detalj beskriva olika forskningsetiska överväganden; riktlinjerna måste med nödvändighet bli övergripande och erfordrar mer specifika tolkningar vid analys av enskilda problemställningar.

#### *Vad är ett forskningsprojekt?*

Alla forskningsprojekt skall granskas av en oberoende forskningsetikskommitté. Detta skall göras **innan** de igångsätts. Det finns emellertid åtskilliga gränsdragningsproblem som gör att det inte alltid är lätt att avgöra exakt vad som är forskning och som därmed skall granskas.

Gränsdragningsproblem kan t ex uppkomma i samband med utvärderings- eller kvalitetsvärderingsprojekt. Här föreligger ett mål för vården eller enskilda vårdinsatser, och kvalitetsvärderingen består i en kontroll av i vilken grad man genom vissa åtgärder uppnår detta mål. Motsvarande gäller t ex kartläggningar utan forskningsintresse. Vid forskning är däremot målet att på ett systematiskt sätt få fram ny kunskap eller bekräfta tidigare fynd när så behövs. För att uppnå detta mål testas hypoteser med vetenskapligt utprövad metodik. Elevforskning, som är mer avsedd som övning i forskningsmetodik än för att ge ny kunskap, kan också erbjuda gränsdragningsproblem. Sådana projekt skall alltid godkännas av verksamhetschefen, som också bör avgöra om projektet behöver godkännas av forskningsetikkommitté. Karaktären av projektet, huruvida ny kunskap genereras, hur de berörda individerna påverkas och om det skall publiceras i syfte att påverka andras handlande vägs in vid avgörandet om projektet behöver forskningsetisk granskning eller ej.

Införande av metodik/teknik som utvärderats i andra länder, men ej i Sverige, kan även medföra gränsdragningsproblem, eftersom åsikter om vad som är etablerat eller ej kan gå isär. Det kan behövas strukturerad insamling av information för värdering av metodiken även om den inte jämförs med annan metodik. S k ”generikaforskning” (dokumentering av kopior av etablerade läkemedel efter det att dessas patent gått ut) innebär ingen insamling av ny information, utan syftar endast till att marknadsföra en ny konkurrentprodukt. Icke desto mindre granskas generikaforskning av etikkommitteerna. Gränsdragningarna är, som synes, inte alltid enkla. I tveksamma fall bör etikkommittén kontaktas för råd.

### *Chefens ansvar*

Den för vården ansvarige verksamhetschefen har alltid ansvaret för patienternas säkerhet på kliniken. Verksamhetschefen måste godkänna projekt som underställs forskningsetikkommitté och som innefattar patienter och undersökningar som han/hon ytterst ansvarar för. En oberoende granskning och godkännande från forskningsetikkommitté ger verksamhetschefen ett stöd. Om projektet ej är av sådan karaktär att det underställs etikkommitté saknas detta stöd. Om projektet ej innefattar klinisk verksamhet (t ex forsk-

ning vid icke klinisk institution eller viss epidemiologisk forskning) gäller motsvarande åligganden för institutionschefen.

Således måste samtliga involverade verksamhetschef/institutionschefer vara införstådda med och ta sitt ansvar för forsknings- och utvecklingsprojekt som bedrivs inom verksamheten. De skall bekräfta detta genom signering av ansökan till forskningsetik-kommittén.

## **Helsingforsdeklarationen**

Det grundläggande dokumentet vad beträffar etiska riktlinjer för humanforskning är Helsingforsdeklarationen, ursprungligen antagen av World Medical Association 1964 och senare reviderad med jämna mellanrum. Den nu aktuella versionen (se Appendix i denna skrift) antogs 1996. Också denna version är f n under revision inom WMA. Deklarationen är allmänt hållen, eftersom dess riktlinjer är avsedda att tillämpas på biomedicinsk forskning i vid mening. Således skall de tillämpas på forskning som kan vara klinisk eller icke-klinisk, experimentell eller epidemiologisk, eller ha inslag av samhälls- eller beteendevetenskap (särskilt vid omvårdnadsforskning). Med ”klinisk forskning” avses forskning i samband med vård, där en eller flera av dess delar har potentiellt diagnostiskt, terapeutiskt eller profylaktiskt värde för berörda patienter eller för patientgruppen.

Detaljerade anvisningar för olika specialområden saknas, bortsett från psykiatri och epidemiologi, varför Helsingforsdeklarationen får ses som ett övergripande policydokument med allmänna råd om hur biomedicinsk forskning skall planeras, genomföras och granskas, samt vilka rättigheter patienter och försökspersoner skall ha. Deklarationen slår fast att kvaliteten på den medicinska forskningen är viktig, enär vetenskaplig vinst skall vägas mot risker, samt att formerna för information och samtycke är av grundläggande betydelse. Deklarationen betonar även patienternas rätt till integritet och att patientens intressen måste gå före samhällets och forskningens.

## **Viktiga aspekter som lyfts fram i Helsingforsdeklarationen är bl a följande:**

Forskaren bör vara kompetent och väl förtrogen med det aktuella området (§1:3.)

Forskningen måste kunna motiveras av en fördelaktig risk/vinstbedömning, vilket innebär att den måste ha vetenskaplig bärkraft (dvs den skall generera kunskap som är viktig och väl underbyggd), att risker och obehag för patienter eller försökspersoner måste noga vägas mot den förväntade vinsten av forskningen, och att vinsterna är större än riskerna. (Se §1:4-8)

Patienter måste tillförsäkras bästa möjliga diagnostik och terapi, vilket t ex innebär att patienter ej skall få ett sämre omhändertagande än de skulle ha fått om de ej deltog i studien. Grunden för en jämförande studie är att man inte på förhand vet vilket alternativ som är bäst. (§ 11:3)

Informationen till patienter och försökspersoner skall vara så lättförståelig och adekvat att de själva kan ta ställning till om de vill delta i forskningen eller ej. Patientens rättighet att kunna avbryta sin medverkan skall också tydligt framhållas i informationen (Se §1:9)

Det är läkarens skyldighet att sätta försökspersonens hälsa och välbefinnande före forskningens intressen. (§ 111: 1)

Risk/vinstbedömningen är således central i den forskningsetiska bedömningen. Forskaren måste klargöra att projektet har förutsättningar att ge ett hållbart svar på en väsentlig fråga; utan vinst kan aldrig risk/vinstbedömningen utfalla positivt. Detta innebär med nödvändighet att projektets bakgrund och betydelse förklaras för kommittén och att resultat baserade på de använda metoderna kan besvara frågeställningen.

## Risk/vinstvärdering

### Forskningsetisk granskning av humanförsök



Hänsyn till risken för att patienter eller försökspersoner skall skadas eller få obehag väger tungt i detta sammanhang. Bedömningen av risken innefattar två moment: dels sannolikheten att vissa konsekvenser skall inträffa, dels storleken av det obehag eller den skada som dessa konsekvenser kan medföra för de berörda patienterna. Forskningsetikommittén behöver adekvata underlag för dessa bedömningar. Etikommittén gör ingen detaljerad säkerhetsgranskning av läkemedel eller medicinsk-teknisk apparatur, eller av hanteringen av databaser. Detta åvilar primärt olika myndigheter (se nedan), men etikommittén måste bilda sig en uppfattning om riskerna för att kunna göra sin värdering.

En allsidig och ärlig information om projektet följt av ett informerat samtycke från varje deltagare i ett forskningsprojekt är i normalfallet ett grundkrav, men det finns situationer där man måste göra avkall på dessa viktiga aspekter. Information och samtycke är en av de viktigaste aspekterna i den forskningsetiska bedömningen – i synnerhet om man vill göra avsteg från normala rutiner – och ägnas därför relativt stort utrymme i detta dokument.

Vissa typer av medicinsk forskning, t ex epidemiologisk forskning och kontrollerade kliniska studier, aktualiserar speciella etiska problem, som kortfattat berörs i det följande. Behovet av ytterligare

preciseringar av forskningsetiska riktlinjer har resulterat i utvidgningar och uttolkningar av Helsingforsdeklarationen, t ex av CIOMS, [12]<sup>1</sup>, eller särskilda riktlinjer för enskilda forskningsfält, som t ex för epidemiologisk forskning [8, 13] och för psykiatrisk forskning [2].

Helsingforsdeklarationen betonar även forskarens ansvar för riktigheten i resultaten och för tolkningen av dessa (se också avsnittet om oredlighet i forskningen). Europarådets konvention<sup>2</sup> om mänskliga rättigheter och biomedicin från 1997 behandlar flera olika aspekter på sjukvård och medicinsk forskning, däribland även villkoren för försökspersoners samtycke och för forskning på personer som inte själva kan samtycka till deltagande. Konventionen ska ses som en vidareutveckling av Europakonventionen om mänskliga rättigheter.

## **Avgränsning av forskningsetikkommittéernas arbetsuppgifter**

Forskning kan indelas i olika faser, t ex planering, insamling, analys och tolkning av data, publicering och tillämpning. Det bör understrykas att etikkommittéerna bedömer vissa viktiga aspekter/faser av forskningsverksamheten, men inte alla. Etiska problem som aktualiseras av val av frågeställning och publiceringsform faller utanför etikkommittéernas ansvarsområde. Motsvarande gäller de resultat som senare publiceras, tillämpningar av resultaten eller framtida konsekvenser av dessa tillämpningar.

Vid bedömningen av ett projekts kunskapsmässiga vinster kan det vara klagörande att skilja mellan projektets teoretiska och praktiska nytta. Båda är relevanta och skall vägas mot riskerna för de berörda. Forskningsetikkommittén bör inte begränsa sig till att bedöma det föreslagna projektets bärkraft (d v s den vetenskapliga vinsten), projektets risker och hur patienten engageras i projektet. Om projektets frågeställning saknar medicinskt intresse eller samhällsintresse bör etikkommittén väga in det i sin bedömning. Det

<sup>1</sup> En siffra inom raka parenteser hänvisar till motsvarande nummer i litteraturförteckningen i slutet av skriften.

<sup>2</sup> Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine; Convention on human rights and biomedicine (ETS No. 164). Den fullständiga texten finns bl a på <http://www.coe.fr/eng/legaltxt/164.htm>.

ligger i sakens natur att det forskningsetiskt relevanta inte helt sammanfaller med, eller definieras av, etikkommittéernas verksamhet [27]. Prioritering mellan olika forskningsfält aktualiserar etiska frågor, men dessa problem ligger utanför etikkommittéernas uppgift.

Etikkommittéerna kan begära rapportering efter studien, för att i principiellt viktiga eller kontroversiella projekt hålla sig informerade om utvecklingen, men har inget generellt åliggande att följa upp forskningsprojekt som godkänts. Bevakningen av att den medicinska forskningen verkligen följer ”spelreglerna” åvilar ett antal andra instanser (se sid 54).

Forskningsetikommittéerna har även ett ansvar att verka för en god medicinsk forskning genom att initiera och medverka i utbildning av forskare och forskarstuderande.



## Grundläggande etiska principer

I detta avsnitt presenteras några grundläggande etiska principer som gäller i alla relationer mellan människor. Vissa forskningsetiska regler kan sedan relateras till dem och därmed få ökad tyngd.

De grundläggande principerna är:

- ▶ respekt för personer (autonomiprincipen)
- ▶ godhetsprincipen
- ▶ principen att inte skada
- ▶ rättvisepincipen

Respekt för personer innebär:

- a) **att var och en skall respektera andras förmåga och rätt till självbestämmande (autonomi), medbestämmande och integritet**
- b) **att de har förmåga att självständigt ta ställning till information till handlingsalternativ**

Dessa principer kan inte gälla obegränsat - exempelvis kan den enes självbestämmande gå ut över den andres - men det är rimligt att tillförsäkra försökspersoner och andra medverkande så mycket självbestämmande som är möjligt, i varje fall så länge det inte inskränker på andras möjligheter till självbestämmande. Forskare bör vara särskilt försiktiga att i forskningsprojekt engagera personer vars förmåga till självbestämmande är nedsatt, t ex därför att de är intellektuellt eller känslomässigt handikappade (s k empatistörningar) och inte kan antas förstå eller bedöma vad deras handlingar innebär för dem själva och andra. Detta kan gälla barn, utvecklingsstörda, patienter med störd hjärnfunktion, etc.

I praktiken handlar det i sjukvården oftare om medbestämmande än självbestämmande, där patienters ställningstagande i hög grad är beroende av den information som ges. Men när det gäller att ta ställning till om de vill medverka i ett forskningsprojekt är det fråga

om självbestämmande snarare än medbestämmande. Detta gäller givetvis också för friska försökspersoner.

Detta innebär att höga krav bör ställas på informationen om eventuella fördelar och risker med att delta i forskningsprojektet. Informationen skall vara saklig och komplett och den skall framför allt kunna förstås av den som den riktar sig till (se avsnittet ”Information” nedan). En annan aspekt i sammanhanget är att man bör undvika alltför närgångna frågor i enkätundersökningar, om inte starka motiv för dessa frågor finns. Registerundersökningar kan även innehålla moment som kan medföra bristande respekt för individen.

De två närmast följande principerna, **godhetsprincipen** och **principen att inte skada**, innebär:

- a) **att var och en skall sträva efter att göra gott och förebygga eller förhindra skada (d v s godhetsprincipen)**
- b) **att andra inte bör utsättas för skada eller risk för skada**

Dessa principer kan tolkas på flera sätt, framför allt beroende på att människor kan ha olika föreställningar om vad som för dem är gott eller skadligt. De kan även rangordna nyttigheter och skador på skilda sätt. Utgångspunkten måste vara respekt för försökspersonens eller patientens värderingar. Den allmänna förutsättningen bör vara att den som riskerar att drabbas av skadan också är den som i sista hand har att värdera den.

För forskaren innebär dessa principer i praktiken att en undersökning skall vara väl motiverad och väl upplagd, så att den kan besvara en relevant fråga. Man bör sträva efter att göra gott genom att så effektivt och tillförlitligt som möjligt komma fram till ny och väsentlig medicinsk kunskap som kan förbättra diagnostik, behandling, omvårdnad eller prevention. Dessutom kräver principen att man även i samband med forskning gör vad som är möjligt för att förebygga/förhindra skada och minimera obehag för dem som medverkar. Vägningen av risker för försökspersonerna mot vinsterna (re-

laterade till hälsa eller välfärd) av att genomföra forskningen blir här central.

Det kan ibland vara klagörande att skilja mellan den teoretiska och den praktiska nyttan av ett forskningsprojekt. Den teoretiska nyttan kan då definieras i termer av i vilken grad projektet bidrar till utveckling av nya metoder, till att forskningens frontlinjer flyttas och/eller till att ny medicinsk kunskap genereras. Den praktiska nyttan kan bestå i att diagnostik, behandling, vård och uppföljning blir bättre. Teoretisk nytta kan föreligga utan att praktisk nytta också föreligger. Det kan också förhålla sig så att det som idag enbart har teoretisk nytta i framtiden också kan få praktisk nytta.

**Rättvisprincipen** innebär:

- a) **att alla personer bör behandlas lika, om det inte finns några etiskt relevanta skillnader mellan dem; och**
- b) **att skillnader i behandling måste kunna rättfärdigas med hänvisning till etiskt relevanta skillnader mellan de berörda**

I forskningssammanhang innebär kravet på rättvisa framför allt att urvalet av försökspersoner sker på ett etiskt godtagbart sätt. Två aspekter kan här särskiljas: den individuella och den sociala.

På individnivå innebär kravet att forskaren inte skall erbjuda endast personer som forskaren t ex gillar att delta i forskning som potentiellt är värdefull för dem. Inte heller bör forskarna endast välja ut personer de ogillar eller som är socialt stigmatiserade, t ex fångar, för att delta i forskningsprojekt som innebär stora risker för försökspersonerna. Att forskaren råkar gilla vissa personer är inte någon etiskt relevant skillnad i detta sammanhang.

På den sociala nivån, som diskuteras utförligare i samband med forskning på svaga och utsatta grupper, måste forskaren ta hänsyn till olika gruppers förmåga att klara av påfrestningar och överväga det godtagbara i att utsätta en redan svag eller utsatt grupp för ytterligare påfrestningar. Av detta skäl bör man inte forska på svaga eller

utsatta grupper, om den kunskap man söker kan erhållas genom forskning på andra grupper av försökspersoner.

Ett exempel på tillämpningar av kravet på rättvisa från arbetslivet är att alla personer bör ha lika lön, såvida det inte finns skillnad i ansvar, i risker, i arbetsinsats kvantitativt eller kvalitativt, eller i vad utbildningen kostat vederbörande. Däremot är inte hår- och hudfärg relevanta skillnader.

Rättvisprincipen är formell, eftersom den inte säger något om vilka skillnader som är etiskt relevanta. Den bör kompletteras på denna punkt vid tillämpning i praktiken. I denna fråga tar man ställning till det som brukar kallas materiell rättvisa, vilken berör bl a utsatta grupper som barn och handikappade. Alla grupper (t ex både män och kvinnor) bör ha förmånen att få delta i forskningsprojekt, så att deras specifika problem blir belysta.

Vad som är materiellt rättvist kan man ha olika uppfattningar om i skilda kulturer. Olika diagnoser och olika prognoser tillhör det som uppenbart utgör etiskt relevanta skillnader mellan personer. Det finns emellertid gränsdragningsproblem, även i vår kultur (t ex betydelsen av ålder).

#### *Allmänna kommentarer till principerna*

De grundläggande etiska principerna kan komma i konflikt med varandra; de kan också tolkas och tillämpas på olika sätt i skilda situationer. Kravet på att göra gott kan komma i konflikt med kravet på rättvisa, liksom med kravet på respekt för personer. Strävan att göra gott för försökspersoner kan komma i konflikt med önskan att ta fram effektivare läkemedel vilka kan förbättra befolkningens hälsa. Kravet att inte skada vissa genom att utsätta dem för riskabla försök kan åtminstone kortsiktigt komma i konflikt med ambitionen att snabbt få fram bättre terapeutiska metoder. De riktlinjer som presenteras i det följande är avsedda att vara till hjälp vid tillämpningen av principerna i enskilda fall. De kan också göra det lättare att föra en ordnad debatt om etiska problem. Principerna löser inte alla problem, men är heller inte betydelselösa - vare sig vid identifie-

ring av vad som är etiskt problematiskt i en situation eller vid argumentering för ett lösningsförslag [22, 26, 43].

Den inom medicinsk forskning viktiga och vanliga åtgärden att randomisera (d v s att slumpmässigt fördela) patienter till olika behandlingar kan tänkas komma i konflikt med flera av ovanstående principer [48]. Det är därför som regel viktigt att inte jämföra olika behandlingar där man på förhand vet att en av dem är mindre effektiv. Man skall garantera patienternas säkerhet i studien, och ge deltagarna i studien en korrekt information om randomiseringen (samt varför detta görs) och de alternativa behandlingar som jämförs i studien. Riskfrihet för patienten skall vara vägledande när det gäller olika kontrollalternativ som placebo, utsättande av insatt behandling etc. Att alla patienter i en randomiserad studie har samma chans att få en viss behandling är förenligt med rättvisepincipen.

#### *Etisk analys i praktiken*

I samband med den etiska analysen aktualiseras olika avväggningsproblem. Ibland är det samma individer som utsätts för risk för skada eller obehag och som har den förväntade nyttan av forskningen, ibland är det skilda individer eller grupper (t ex försökspersoner idag – patienter i framtiden). Dessa situationer aktualiserar delvis olika moraliska problem.

Vid den etiska analysen är det viktigt att försöka klargöra vilka de berörda parterna eller intressena är, vilka konsekvenser olika alternativ medför för de berörda parterna, och vad värderingen av dessa konsekvenser i ljuset av olika principer, tolkade på ett bestämt sätt, kan innebära. Några aspekter som bör beaktas i det konkreta arbetet med en etisk analys kan schematiskt sammanfattas i figuren på följande sida, som illustrerar den sk aktörsmodellen [28,40].

Denna strategi för etisk analys innebär att olika etiska delproblem stegvis struktureras och analyseras genom att man 1) preliminärt söker klargöra vari problemet eller problemen består, 2) redogör för faktabakgrunden, 3) identifierar tänkbara aktörer och berörda, 4) identifierar och skiljer mellan olika möjliga handlingsalternativ, 5)

identifierar olika intressen och därmed uppenbara eller latenta intressekonflikter, 6) bedömer om alternativen frustrerar eller tillgodoser aktörers eller berördas intressen, eller om de är indifferent, samt 7) slutligen väljer mellan alternativen och försöker motivera valet utifrån öppet redovisade normer och värderingsprinciper. Man kan göra tabeller med aktörer/berörda på ena ledden, t ex lodrätt, och alternativ/problem på andra ledden, vågrätt, och sedan fylla i för varje "cell" i tabellen hur olika handlingsalternativ t ex frustrerar (-), tillfredsställer (+), eller är indifferent (0) för olika intressenter (t ex forskare, läkare, patienten, andra patienter, anhöriga, sjukvården, samhället, osv). Det är givetvis de berörda och aktörerna själva som ytterst skall värdera konsekvenserna varför behov av information och dialog finns), men de som gör bedömningarna bör åtminstone försöka sätta sig in i olika intressenters behov och önskemål: "om jag vore patient (anhörig, osv) hur skulle jag då vilja ha det?" .

### **Aktörsmodell**

Problem:	Vilket problem, och vems problem är det
Faktabakgrund:	Redogör för vad vi vet om medicinska, psykologiska, sociala, ekonomiska och andra relevanta fakta i fallet
Aktörer och berörda:	Vilka är de
Alternativ:	Vilka är de? Vilka för- och nackdelar har de olika alternativen

### **Undersök i vilken utsträckning alternativen tillfredsställer de berördas och aktörernas intressen!**

Värderingsprinciper: formulera och motivera valet av de värderingsprinciper som använts vid den slutliga helhetsbedömningen och vägningen av alternativens för- och nackdelar.

Syftet med denna modell för identifiering, beskrivning och analys av etiska konflikter är att ge en överblick över problemlandskapet, så att inte viktiga aspekter tappas bort. Man kan inte förenkla den till att addera alla plus och minska dem med alla minus för att komma fram till en lösning, men den ger underlag för diskussion och värdering. Öppenhet och tydlighet bidrar i detta sammanhang till att frågan blir belyst från olika utgångspunkter och till att skapa förutsättningar för en konstruktiv debatt.





## Forskningsetiska riktlinjer

Här formuleras riktlinjer beträffande urval av försökspersoner, den information som skall ges, när och hur samtycke att medverka skall inhämtas, krav på konfidentialitet och säker förvaring av data, ersättning till försökspersoner, samt forskning på utsatta grupper och forskning i andra länder.

Etiska problem karakteriseras normalt av att det föreligger konflikter mellan olika intressen, värden eller rättigheter. Det är viktigt att för sig själv och i diskussioner med andra forskare och med forskningsetikskommittéer tydliggöra vari det etiska problemet består. För att skydda försökspersonernas intressen, uppställs i det följande vissa grundläggande riktlinjer beträffande information, samtycke, konfidentialitet mm. Försökspersonerna kan vara patienter, men även friska personer. I fortsättningen används, som tidigare nämnts, oftast uttrycket ”försökspersoner”, för enkelhets skull, men försökspersonerna kan alltså samtidigt vara patienter.

### Urval av försökspersoner

Icke-terapeutisk forskning utföres med vissa försökspersoner eller patienter idag, medan resultaten i regel kommer andra patienter till godo –nu eller i framtiden. Vid terapeutisk forskning, å andra sidan, har patienten själv möjlighet till direkt nytta av forskningen.

#### Grundprinciper vid urval av försökspersoner är:

att urvalet är genomtänkt och representativt för de som problemet gäller (så att projektet blir vetenskapligt och praktiskt relevant), samt att tilltänkta försökspersoner i ett projekt väljs på ett sådant sätt att nytta och risker, om möjligt, fördelas på ett rättvist sätt mellan olika grupper. Speciellt viktigt är detta om försökspersonerna är utsatta eller sårbara på ett eller annat sätt. Då krävs ett särskilt rättfärdigande av urvalet, och forskaren måste strikt skydda deras rättigheter och välfärd. Det är

dock ur rättvisesynpunkt viktigt att alla relevanta grupper studeras.

Försökspersoner och patienter skall väljas på sådant sätt att projektets resultat blir användbara för medicinen eller för samhället. En allt för hård selektering kan, i värsta fall, medföra att studiens resultat blir helt missvisande. Det är även viktigt att karakterisera de studerade individerna på ett tillfredsställande sätt (diagnostik av sjukdom, inventering av sociala faktorer, m m). Om man i en jämförande studie har en kontrollgrupp skall denna rekryteras ur samma population som experimentgruppen för att säkerställa slutsatserna. Den vetenskapliga kvaliteten måste således beaktas vid urval av försökspersoner.

I detta sammanhang är det viktigt att identifiera vilka personer som står i beroendeförhållande till forskaren och vilka som har nedsatt autonomi eller är handikappade i sina möjligheter att förstå vad deras medverkan innebär för dem själva och andra. Exempel på personer i beroendeställning, eller som av andra skäl kan vara särskilt sårbara, är t ex studerande, personer tillhörande den egna forskargruppen, laboratoriepersonal, andra anställda, psykiskt störda, etniska minoriteter, hemlösa, personer med funktionsobotliga sjukdomar (t ex HIV-infekterade patienter), patienter med andra allvarliga eller livshotande sjukdomar, barn, samt patienter där sjukdomen nedsätter medvetandegraden eller omdömesförmågan, såsom vid hjärnsjukdomar.

Även svårt sjuka patienter, som t ex cancerpatienter och hjärtpatienter, befinner sig psykologiskt i stark beroendeställning till de läkare som de behandlas av. Man bör observera svårigheten för dessa patienter att på ett självständigt sätt ta ställning till sin medverkan. Samtycket måste vara frivilligt, om det skall vara värt någonting.

Forskaren måste visa för etikkommittén att riskerna för de berörda minimeras och kan motiveras, att forskningen inte lika gärna kan utföras på mindre sårbara grupper, och att den forskning som planeras är avsedd att förbättra diagnostiska, terapeutiska eller

preventiva metoder som den sårbara gruppen särskilt har nytta av. Forskar ingen på schizofrena patienter, går man miste om möjligheten att få fram t ex mediciner som just denna grupp skulle ha särskild nytta av. Etikkommittén måste även uppmärksamma risken för negativ diskriminering av vissa grupper, t ex barn, psykiskt sjuka, gravida eller kvinnor i klimakteriet. Om personer tillhörande sådana grupper inte blir föremål för medicinsk forskning, kan ny kunskap ej erhållas om deras särskilda sjukdomar och problem, och de riskerar att bli utan förbättrad medicinsk vård.

En viktig fråga är utnyttjande av patienter som försökspersoner utan att det finns specifik anledning att studera just den gruppen av patienter. Det förekommer att man gör extra undersökningar på patienter utöver de som är medicinskt motiverade därför att det är praktiskt att utnyttja situationen med en tillgänglig individ, som tex har katetrar eller annan utrustning ”på plats” av andra skäl än för forskningen. Å andra sidan kan utvidgningen av undersökningen vara trivial ur säkerhetssynpunkt, medan försökspersoner skulle behöva utsättas för en ökad risk (av t ex kateterisering) för samma syfte. När patienter utnyttjas som försökspersoner av ”praktiska skäl” skall detta föregås av en noggrann analys av för- och nackdelar med förfarandet. Patienten skall givetvis informeras ärligt om situationen.

## **Information**

### *Kraven på information*

Det grundläggande kravet på en god information innebär att forskaren skall tillse att tilltänkta patienter eller försökspersoner informeras på ett sätt och med ett språk som de förstår. Informationen skall innefatta följande delar:

- projektets syfte
- projektets uppläggning, med beskrivning av alla moment och metoder som ingår
- den förväntade nyttan av projektet
- noggrann precisering av vad medverkan innebär (patienten måste

- få en tydlig bild av vad som tillkommer, p g a forskningen, utöver det sedvanliga omhändertagandet) –eventuella risker för skada eller obehag för de medverkande
- att deras deltagande är frivilligt och att de har rätt att avbryta eventuell medverkan, utan att detta medför sämre vård eller behandling
  - namn och telefonnummer till projektledarna, för eventuell ytterligare information

Försökspersoner och patienter som kan deltaga i beslut om sin vård (undantagen berörs nedan) måste erhålla en adekvat information innan deras eventuella samtycke inhämtas. Felaktig, ofullständig eller missvisande information bryter mot den etiska grundprincipen om respekt för personer! Det är viktigt att komma ihåg att informationskravet inte enbart är knutet till samtyckeskravet, d v s även personer som inte har förmåga till självständigt samtycke (t ex barn) har rätt till för dem begriplig information. Se mer om begriplighet nedan.

Det är fel att knyta informationskravet enbart till samtyckeskravet. Respekt för försökspersonernas integritet (som en del av respekt för person) innebär att försökspersoner som saknar förmåga till autonoma handlingar (t ex yngre barn) trots det har rätt till information om vad som görs med deras kroppar. Detta får anses framgå av Hälso- och sjukvårdslagen (HSL) och medicinerättslig lagstiftning, där informationskravet stadgas självständigt. Dessutom bör man, som det anges nedan, ibland informera anhöriga fastän dessa inte har den formella rätten att samtycka eller neka för försökspersoners räkning.

#### *Kravet på begriplighet*

Förutsättningen för att personerna skall kunna självständigt ta ställning till sin medverkan i ett forskningsprojekt är att de dels **informerats** om vad denna medverkan innebär och dels har **förstått** denna information. Detta är skälet till den starka betoningen av kravet att informationen skall vara begriplig för lekmän. I USA krävs t ex att

den skall vara begriplig för en genomsnittligt begåvad sjätteklassare. Barn i alla åldrar har rätt till åldersadekvat information. Skriftlig information skall ges till barnet från skolåldern och skrivas för och till barnet själv och föräldrarna.

Det är forskarens ansvar att ta reda på om Försökspersonen förstått informationen. Det kan hända att personer för att få (vad de tror vara) terapeutiska fördelar samtycker till att delta i ett forskningsprojekt utan att bry sig om att ta del av informationen eller försöka förstå den. **Om det är uppenbart att personerna ej förstått informationen eller inte vill ta emot den, bör de ej ingå i forskningen som försökspersoner.** Det är olämpligt att begära patientens intygande av att han/hon förstått informationen i samband med samtycket (se nedan), eftersom det är forskarens ansvar att förvissa sig om att informationen förstås -”på rätt sätt”.

#### *Informationens utformning*

Informationen skall som regel vara både skriftlig och muntlig. Den skall, när så är möjligt, ges i god tid innan personens deltagande i projektet påbörjas. Den skriftliga informationen bör ej vara för lång och komplicerad. Det går i allmänhet att beskriva de viktiga aspekterna av projektet och villkoren för deltagande på en eller två A4-sidor. Informationen skall vara direkt riktad från forskaren till personen som ombeds delta i projektet. Man bör använda ”ombeds” och ej »erbjuds”. Det senare verbet antyder att det är en förmån att få delta och kan därmed dölja att deltagande också kan innebära risker och obehag. Information får inte vara riktad från tredje part och innehålla formuleringar som ”din doktor”; den som informationen riktas från bör delta i dess utformning!

Enbart muntlig information inbjuder till oklarheter om vad som egentligen sagts. När skriftlig och muntlig information kombineras har försökspersonen alltid möjlighet att gå tillbaka till den skriftliga informationen, om det finns oklarheter, och att därefter få ytterligare information. Den som tillfrågas bör få betänketid om det ej rör sig om en akut åtgärd.

Den skriftliga informationen bör därför alltid avslutas med en formulering av typen: ”Om det är något Du undrar över ytterligare, är Du alltid välkommen att ringa XX på tel YY, säkrast mellan tiderna Z och U”. Dessa ytterligare informationer skall ges av den som är ansvarig för projektet eller någon som den ansvarige delegerat detta till. Självklart bör denna uppgift delegeras endast till personer som har kompetens att svara på de frågor som de tillfrågade kan tänkas ställa om projektet.

#### *Informationens innehåll*

Huvudprincipen är att informationen bör innehålla allt som rimligtvis kan tänkas påverka försökspersonens ställningstagande. Han/hon skall informeras om att det är fråga om forskning och om det aktuella projektets syfte, relevans och metodik. Personen skall kunna bilda sig en konkret uppfattning om eventuella obehag eller risker. Dessutom bör informationen givetvis innehålla upplysningar om den förväntade nyttan av projektet för nuvarande och framtida patienter, om vad deltagande innebär i form av tidsåtgång, extra sjukvårdsbesök eller undersökningar. Patienten måste få en tydlig bild av vad som tillkommer, på grund av forskningen, utöver det sedvanliga omhändertagandet. Eventuella risker för skada eller obehag skall framgå. Informationen bör även beskriva hur man ser till att data som insamlats i projektet bevaras så att inte obehöriga kan komma åt dem, samt vilka åtgärder som vidtagits för att kompensera försökspersonen ifall hans eller hennes medverkan skulle resultera i obehag eller skada.

Individen skall i princip alltid informeras om att han eller hon deltar i ett forskningsprojekt, även om studien är helt riskfri för individen. Skälet är respekt för den personliga integriteten och det grundläggande kravet på respekt för personer, såvida det inte finns skäl att tro att informationen gör mer skada än nytta. Det innebär att personer som till exempel lämnar extra blodprov som skall förvaras i en blodbank för framtida forskning skall informeras om detta. Det innebär också att en person som skall opereras skall få information om,

och i så fall ge tillstånd till detta, ifall forskare önskar få tillgång till bortopererade vävnader, t ex delar av en tarm eller ett blodkärl. Avsteg från informationsplikten kräver övertygande argument för att etikkommittén skall kunna godkänna det. Uppbyggandet av ”vävnadsbanker” är relativt oproblematiskt om vävnaderna ej kan länkas till viss person, men fordrar noggranna överväganden om proverna ej avidentifieras. Informationen om detta skall vara korrekt. Se vidare avsnittet om ”Biobanker”.

Om forskningen bedrivs inom ett område där intressekonflikter föreligger, kan det vara klagörande att känna till vem som har finansierat projektet, dvs vem som har intresse av att kunskaperna tas fram och att problemet belyses. Denna information bör i så fall ges inte bara till etikkommittén utan också till berörda försökspersoner. Det skall vidare framgå av informationen att deltagandet i forskningsprojektet är frivilligt, dvs att den tillfrågade alltid har full rätt att avstå från att medverka i projektet. Det skall också klart anges att försökspersoner när som helst kan avbryta sin medverkan utan närmare förklaring (patienter skall inte behöva argumentera sig ur studier) och utan att detta innebär sämre vård eller behandling för vederbörande. Fast patienten inte behöver ange skälen till att avsluta sitt deltagande i förtid bör forskaren försöka efterhöra dessa i den utsträckning som är lämplig och med fullt beaktande av patientens rättigheter.

Det är viktigt att informationen noga granskas av den/de etikkommitté(er) som tar ställning till projektet. I det fåtal fall där enbart muntlig information kan tänkas räcka skall även denna redovisas för etikkommittén. Kommittén har ett särskilt stort ansvar vid godkännande av sådana projekt där ingen specifik information - av speciella och redovisade skäl - ges till personer som omfattas av studien.

Vid randomiserade kliniska undersökningar fördelas patienter genom slumpmässigt urval till en eller flera experimentgrupp(er) och en kontrollgrupp som bör få den bästa etablerade standardhandläggningen (-”the best proven diagnostic and therapeutic



method-” enligt Helsingforsdeklarationen), enligt en vetenskapligt korrekt randomiseringsprocedur. Tilltänkta patienter skall enligt Helsingforsdeklarationen informeras om detta förfarande och varför det används **före randomiseringen**. Information efter randomisering accepteras som regel ej, i synnerhet om kunskapen kan inhämtas på annat sätt [49,54]. Eventuella avsteg från denna princip fordrar noggranna överväganden [56].

Det finns sjukdomar där effekten av den hittills använda behandlingen är osäker eller oklar. Då är det nödvändigt att jämföra den nya behandlingen mot ingen behandling alls. Oftast innebär detta att patienterna i kontrollgruppen erhåller placebobehandling, dvs en behandling med tablett eller motsvarande med samma utformning som det läkemedel som prövas, men utan någon aktiv farmakologisk substans. Är studien dubbel-blind, betyder det att varken läkaren eller patienten vet vem som fått placebo. Vid andra behandlingsåtgärder finns andra tekniker för att skapa kontrollgrupper. Även här måste full information ges. **Deltagarna måste således få klart för sig att det finns en kontrollgruppsproblematik och att de kan få behandling med placebo, samt varför detta i så fall används i studien.**

Det är viktigt att tydligt hålla isär de moment som är forskningsmotiverade och de som betingas av klinisk rutin. Vid komplicerade behandlingar eller undersökningar lämnas alltför sällan en klar bild av vad som hänger ihop med det aktuella projektet och vad som betingas av gängse handläggning. Detta skall klargöras för dem som deltar i ett forskningsprojekt.

Det är också viktigt att forskaren överväger det sätt på vilket den muntliga informationen ges så att man t ex inte bagatelliserar risker och obehag eller informerar i ett för patienten utsatt läge. Informationssamtalet bör aldrig inledas med frågor om samtycke – den bör ställas efter information och tillräcklig betänketid.

En bra information är ett grundläggande etiskt krav men kan även ha betydelse för ett framgångsrikt genomförande av projektet - en



dåligt informerad patient torde vara mer benägen att avbryta sin medverkan än en patient som förstår vad medverkan innebär.

### *Speciella problem*

Ett speciellt informationsproblem aktualiseras vid forskning om faktorer som ökar risken för framtida insjuknande i någon allvarlig sjukdom. Detta gäller särskilt "presymtomatisk diagnostik" med genetisk metodik [47]. I många av våra stora folksjukdomar (t ex hjärtinfarkt) finns både ärftliga och miljömässiga komponenter. Risken att drabbas av sjukdom kan då ökas eller minskas genom val av t ex livsstil eller kost. Vid en del ärftliga sjukdomar (t ex Huntingtons chorea) har sjukdomsgenen identifierats, så att presymtomatisk diagnostik är möjlig, men det är för närvarande inte möjligt att förhindra sjukdomsutvecklingen. Forskaren kan inte ta för givet att den undersökta alltid önskar få full information om sin riskprofil, i synnerhet om den påvisade riskfaktorn inte kan bli föremål för effektiv behandling. Den som undersöks bör då erbjudas möjlighet att själv avgöra om han vill få information eller om han vill avstå. Vid utveckling av nya genetiska eller andra (t ex biokemiska eller immunologiska) diagnostiska metoder vet man ännu ej det prediktiva värdet av den studerade markören. I dessa fall bör man erbjuda information om studiens resultat på gruppnivå till deltagarna. Forskaren bör slutligen vara medveten om att informationen om ett forskningsprojekt och förfrågan om medverkan kan skapa oro eller skuld-känslor, oberoende av om den tillfrågade deltar eller ej. Den som tillfrågas kan hamna i ett dilemma där det ej finns någon enkel utväg. Antingen säger man ja, trots att man känner en viss oro för projektet, eller säger man nej med dåligt samvete. Detta kan också gälla vid information till friska personer som slumpvis utväljs till en kontrollgrupp (t ex vid en studie av någon cancersjukdom). Här är det viktigt att bakgrunden förklaras tydligt utan att skapa onödig ängslan.

## Samtycke

### När de tilltänkta försökspersonerna informeras skall forskaren:

- inhämta informerat och frivilligt samtycke att medverka från varje försöksperson (detta är normalfallet), eller
- när det gäller barn och ungdomar, inhämta samtycke från vårdnadshavaren och ibland även från den underårige själv, beroende på dennes ålder och mognad (tidigare ofta kallat vikarierat samtycke), eller
- när det gäller personer som tillfälligt eller permanent saknar förmåga till självständigt beslutsfattande, fråga närstående och eventuella gode män om deras inställning till att försökspersonen inkluderas, eller
- i fall där det är svårt eller omöjligt att inhämta samtycke, motivera att man i detta fall kan underlåta att inhämta samtycke därför att man kan anta att försökspersonen skulle samtyckt om han tillfrågades och kunde frivilligt och självständigt ta ställning (tidigare ofta kallat presumerat samtycke)

Samtyckesproceduren är en av de viktigaste aspekterna för etikkommittén att ta ställning till.

### *Huvudregel*

Förutsättningen för att samtycket skall vara värt något är inte bara att försökspersonerna förstått informationen, dvs vad de samtyckt till. Samtycket måste också vara frivilligt. Detta kan undermineras om försökspersonen står i beroendeställning till forskaren. Relationer som t ex lärare/student, arbetsgivare/anställd m fl kan medföra uppenbar beroendeproblematik, men detta föreligger oftast även i större eller mindre grad - mellan läkare och patienter. Beroendeförhållanden kan inte alltid elimineras. I vissa fall måste formerna för inhämtande av samtycke uppmärksammas särskilt. Det kan t ex i känsliga situationer med starka beroendeförhållanden mellan försöksledare och försökspersoner vara lämpligt att samtycke inhämtas av en från projektet fristående person. Är försökspersonen un-

derårig, ska samtycket även inhämtas av en annan person, vilket diskuteras i det följande.

Samtycket kan vara skriftligt eller muntligt. Vid läkemedelsprövning krävs skriftligt samtycke [7-8]. Skriftlig samtycke sker lämpligen genom signering av den skriftliga informationen (varav patient och försöksledare behåller var sitt exemplar). Vid annan typ av forskning än läkemedelsprövning kan signering vara lämplig för att verifiera att information givits. Då kan på informationsblanketten skrivas t ex: "Undertecknad har fått information om undersökningen". Om muntligt samtycke används måste notering om samtycke givits eller ej göras i protokoll och journal.

### *Speciella fall*

Vid populationsstudier där olika personregister kommer till användning kan lättnader i kravet på information vara etiskt försvarbara. Vid epidemiologiska studier används ofta olika personregister. Man vill t ex undersöka om en speciell typ av cancer oftare än genomsnittligt drabbar personer i vissa yrken. Samkörning av register innebär att tusentals personer omfattas av studien. Här är det inte fråga om att studera och spåra enskilda individer utan att analysera statistiska samband mellan olika variabler i urval av befolkningen. Patientjournaler utgör också personregister och dessa kan inte utnyttjas för insamling av sekretesskyddade uppgifter utan särskilt stöd i lag eller samtycke från berörda patienter.

Sådana studier kan bidra till att få fram värdefull kunskap för både individer och grupper. Det är ibland i praktiken omöjligt att gå ut med individuell information till alla dessa personer. Här kan etikkommittén göra avkall på de normala kraven på individuell information och individuellt samtycke. I Personuppgiftslagen (1998:204) har numera denna rätt för kommittéerna skrivits in i 19§. Där framgår den avvägningsform som kommittéerna ska använda och att känsliga personuppgifter får behandlas, utan föregående samtycke för forsknings- och statistikändamål, om behandlingen är nödvändig och om samhällsintresset av det forsknings- eller statistikprojekt där behandlingen ingår, klart väger över risken för otillbörligt in-

trång i enskildas personliga integritet som behandlingen kan innebära. I vissa fall kan kollektiv information via massmedia (även t ex patientföreningars tidskrifter) komma till användning. Den kan sedan kombineras med en möjlighet för de enskilda försökspersonerna till att få utgå ur projektet om de hör av sig med en sådan begäran (en s k opt-out-modell).

Det är således etikkommitténs uppgift att bedöma dels om de praktiska omständigheterna är sådana att andra informationsvägar är acceptabla och dels om det samtidigt är rimligt att anta att försökspersonerna skulle samtycka om de hade blivit personligt informerade och tillfrågade (det som tidigare benämndes ”presumerat samtycke”). Problem med information och samtycke i samband med epidemiologisk forskning diskuteras utförligare i separata policydokument om epidemiologisk forskning [8, 13]. Kravet på inhämtande av informerat samtycke kan i vissa fall innebära att forskningen försvåras eller blir omöjlig att genomföra. Detta kan gälla t ex viss kriminologisk forskning eller forskning om missbruk. Grundregeln är att ett korrekt informerat och frivilligt samtycke krävs, eftersom försökspersoners vilja att inte delta i ett forskningsprojekt skall respekteras. I dessa specialfall måste etikkommittéerna bedöma det förväntade värdet av undersökningen vid sitt ställningstagande till frågan om godtagbar grund finns att helt och hållet frånga kravet på samtycke.

Nytt samtycke måste givetvis erhållas - och ny information ges om ändringar sker i projektets uppläggning och syfte av sådant slag att de kan förväntas påverka försökspersonernas villighet att fortsätta medverka. I dessa fall bör forskaren/projektledaren samråda med den etikkommitté som tagit ställning till projektet. Etik-kommittén måste godkänna förändringen, innan den tillämpas i projektet. Detta krav aktualiseras självklart också om ändrad uppläggning medför högre risker för den som medverkar (t ex användning av en högre stråldos), eller om projektets risker måste omvärderas (t ex genom att oväntade biverkningar av behandlingen uppkommit). I dessa fall gäller ej den ursprungliga risk/vinst-

bedömningen, varför etikkommitténs tidigare ställningstagande ej längre är tillämpligt.

Genom att samtycka till medverkan i ett projekt har försökspersonerna inte givit forskaren ”äganderätt” till de uppgifter som man fått fram om dem inom projektets ram i den meningen att forskarna har rätt att använda uppgifterna i vilket sammanhang och för vilket syfte som helst. **Försökspersonerna har genom att samtycka gett sitt tillstånd till användning av uppgifterna för just det syfte som beskrevs när samtycket inhämtades.** Ändras syftet (eller metodiken, jämförelseobjekten, etc), krävs således normalt ett nytt samtycke.

#### *Personer med nedsatt autonomi*

Formerna för inhämtande av samtycke måste ägnas särskild uppmärksamhet när forskning sker med personer med nedsatt autonomi (förmåga att självständigt ta ställning till om de vill medverka) eller med andra grupper av svaga eller sårbara personer - se också separat avsnitt om forskning med utsatta grupper, där bl a forskning med barn diskuteras.

Vid forskning på personer med nedsatt autonomi gäller som huvudregel att forskningen måste vara av direkt nytta för försökspersonerna och ett krav på minimal risk och minimalt obehag (se ovan). Eftersom inte personerna själva kan besluta om att samtycka eller ej, måste detta beslut tas av någon annan. Det är klagörande att därvid skilja mellan två grupper: barn och ungdomar å ena sidan och vuxna med nedsatt autonomi å andra sidan.

Vid forskning på barn och ungdomar är det föräldrarna (eller annan vårdnadshavare) som ska samtycka till den underåriges deltagande. Om det finns två vårdnadshavare så gäller kravet båda, dvs om den ena motsätter sig så föreligger inte giltigt samtycke. Men dessutom ska den underårige själv inte bara informeras, utan även samtycka så snart dennes ålder och mognad gör detta rimligt, en bedömning som självklart bör göras frikostigt (se nedan). Föräldrarnas rätt att samtycka till barnets medverkan är mer begränsad än

motsvarande rätt för egen del, eftersom där bl a kan föreligga intressekonflikter mellan förälder och barn. Däremot måste föräldrarnas nekans alltid respekteras, även t ex när en mogen 16-åring för sin del samtyckt. Vid forskning finns alltså inte någon motsvarighet till de situationer inom vård och behandling där mogna ungdomars samtycke är tillräckligt. Det beror på att kravet på informerat samtycke är strängare vid forskning än vid vård och behandling.

Föräldrar kan även samtycka till icke-terapeutisk forskning med sina barn om riskerna är minimala eller försumbara. Begränsningar i sekretesslagen måste beaktas vid kommunikation mellan forskare och föräldrar om känsliga uppgifter som t ex en tonåring inte vill avslöja. Särskilt noggrann motivering krävs därför i dessa fall.

Vid forskning med vuxna med nedsatt autonomi saknar vi än så länge någon motsvarighet till vårdnadshavare för barn. Gode män och förvaltare har inte denna typen av beslut som en del av sina uppdrag. Närstående har, bortsett från frågor om transplantation, inte någon formell beslutanderätt alls. Därför kan Sverige inte uppfylla Europarådskonventionens krav<sup>3</sup> på att ett skriftligt godkännande i dessa fall ska ges av rättsligt utsedd företrädare.

I stället måste beslutet tas av forskaren, efter att han eller hon har informerat närstående och eventuella gode män och förvaltare och efterfrågat både deras uppfattning om hur patienten skall ha ställt sig till deltagande (om denne kunnat svara) och om deras personliga inställning. För att en person med nedsatt autonomi ska kunna delta i projektet krävs att det framstår som sannolikt att denne skulle ha samtyckt, om han hade tillfrågats och kunnat ta ställning (det som vi tidigare benämnt ”presumerat samtycke” eller ”hypotetiskt samtycke”). Om gode män, förvaltare eller närstående tydligt motsätter sig att den aktuella personen inkluderas i projektet, så måste forskaren ha goda skäl för att trots det inkludera denne. I samband med akuta interventioner på svårt sjuka patienter, där det inte finns tid att kontakta närstående eller gode män så kan etikkommittén, om goda grunder härtill finns, ange villkoren för ett generellt antagande om att sådana samtycken skulle föreligga. Etikkommittén god-

<sup>3</sup> Europarådets konvention om mänskliga rättigheter och biomedicin, art 6 och 17 iv

känner i sådana fall med patientens bästa för ögonen och det är naturligtvis inte fråga om att etikkommittén går in och ger ett juridiskt giltigt samtycke å personens vägnar. Det handlar om vad som under vissa förutsättningar kan vara etiskt godtagbart i detta sammanhang. Närstående bör i detta fall få en skriftlig information. Det är alltid lämpligt att informera närstående om forskning med patienter som har nedsatt autonomi.

Att göra en bedömning av försökspersonernas hypotetiska vilja är en grannliga uppgift, som framgår ovan. Detta aktualiserar frågor om vem som antar och grunderna för antagandet. Om forskarna har ett starkt intresse av att projektet kommer till stånd och även är de som avgör om samtycke kan förutsättas, kan risk för missbruk föreligga. Forskningsetikommittén har en viktig roll att bevaka att sådana ställningstaganden inte drivs för långt.

På samma sätt bör man alltid vara särskilt uppmärksam på möjliga intressekonflikter när person A (den närstående etc) ger sitt godkännande till att person B (forskaren) gör något med en tredje person C, i synnerhet om detta är något som person C inte har direkt nytta av. Förutsättningen att vi ställer upp är ju att ställföreträdaren som ger sitt godkännande verkligen gör det med den berördes bästa för ögonen och att det handlar om terapeutisk forskning.

Man kan tycka att det är självklart att försökspersoners vägran att delta skall respekteras. Emellertid har det både utomlands och i Sverige förekommit brott mot denna grundregel, varför det finns skäl att påminna om den.

## **Konfidentialitet och sekretess i forskningsprojekt**

När urvalet av försökspersoner gjorts och data insamlats genom observation, experiment, eller andra metoder, skall dessa data förvaras och analyseras. Härvid ställs krav på säkerhet i samband med förvaringen. Detta innebär att obehöriga inte skall kunna komma åt data som kan relateras till individuella försökspersoner eller till grupper av försökspersoner.



Konfidentialitet och anonymitet är inte detsamma [27]. Om data är avidentifierade, föreligger anonymitet. Då kan varken obehöriga utanför forskargruppen eller forskarna själva koppla samman data med identifierbara individer. Konfidentialitet är ett svagare krav. När man utlovar konfidentialitet, utlovas endast att data skall förvaras på sådant sätt att inga obehöriga skall kunna komma åt dem. Självfallet bör forskaren inte utlova anonymitet om forskaren endast avser att utlova konfidentialitet. Vissa typer av undersökningar kan inte genomföras med avidentifierade data. Detta gäller t ex longitudinella studier.

”Konfidentialitet” i detta sammanhang förutsätter tystnadsplikt och handlingssekretess, men innebär vanligen mer än vad som skyddas enligt lag (uppgifterna omfattas av konfidentialitet även om kravet inte kan hänföras till någon bestämd paragraf i sekretesslagen [79]). Socialstyrelsen har utarbetat allmänna råd och anvisningar som gäller sekretess i sjukvården [80].

Forskare måste tillse att data förvaras på ett säkert sätt, att personer som kommer i kontakt med forskningsdata har tystnadsplikt eller undertecknar en förbindelse om tystnadsplikt, och att data avidentifieras så snart som det är möjligt. Forskaren bör redovisa eventuella begränsningar i möjligheten att garantera konfidentialitet för de tilltänkta försökspersonerna, vara klar över skillnaden mellan anonymitet och konfidentialitet, och inte lova mer än forskaren kan hålla.

I vissa fall, t ex vid longitudinella undersökningar, kan data inte avidentifieras. Då kan man öka konfidentialiteten genom att så snart som möjligt införa koder och löpnummer, så att de som analyserar data bara har kodifierade data. Forskaren har då ändå möjlighet att via koder och löpnummer (när så behövs av forskningsskäl och efter godkännande från etikkommittén och verksamhetschefen) kontakta enskilda individer, t ex för påminnelser eller uppföljning.

Forskningsdata skall, av konfidentialitetsskäl, ej föras in i admi-



nistrativa register som gör dem åtkomliga för personer utanför forskningsprojektet. Detta kan gälla t ex analyser av olika riskmarkörer som är betingade av forskning och ej av sjukvård.

Speciella problem kan förekomma vid t ex videoinspelningar av patienter eller försökspersoner. I dessa fall skall forskaren informera om vilka som kommer att se dessa filmer och varför, samt om/när de kommer att förstöras.

Vid forskning på läkemedel eller medicintekniska produkter skall man kunna kontrollera att de uppgifter som rapporteras stämmer med t ex motsvarande uppgifter i patientens journal. I dessa fall måste patienten innan studien påbörjas ge sitt tillstånd till att personal t ex från läkemedelsföretag eller kontrollmyndighet får göra denna kvalitetskontroll. När det gäller forskning som innebär journalstudier utan direkt kontakt med patienter, förutsätts att forskningsetik-kommittén och ansvarig verksamhetschef ger forskaren tillstånd att utnyttja dessa journaler för det aktuella forskningssyftet. Patienten bör också i detta fall informeras, när så är praktiskt möjligt. Även i detta fall gäller som regel § 1.6 i Helsingfors-deklarationen:

”The right of the research subject to safeguard his or her integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject and to minimize the impact of the study on the subject’s physical and mental integrity and on the personality of the subject.”

Metoder att skydda enskilda individers integritet och privatliv vid epidemiologiska undersökningar diskuteras i internationella och svenska dokument om epidemiologisk forskning [8, 13]. Data-inspektionens regler har också syftet att skydda enskilda individers integritet och privatliv.

### **Forskning med utsatta grupper**

Forskning med utsatta individer (barn, senildementa, utvecklingsstörda, psykiskt sjuka, personer i emotionell kris, personer med nedsatt medvetandegrad, omhändertagna av samhället, etc) utgör ett särskilt problem med hänsyn till kravet på informerat samtycke,

då dessa personer helt eller delvis saknar autonomi. Man måste emellertid ändå genomföra forskning som är nödvändig för att skapa förutsättningar för att förebygga, diagnosticera och behandla sjukdomar som dessa grupper drabbas av.

**Grundprinciper vid forskning med utsatta grupper är:**

Syftet med forskningen skall vara att få fram kunskaper som är relevanta för de utsatta gruppernas hälsobehov: forskaren skall inte utföra forskning på utsatta grupper som lika gärna kan utföras på andra grupper - det skall finnas en kunskapsvinst som inte kan erhållas på annat sätt. Försökspersoners önskan att inte delta skall självklart respekteras även här.

Man kan tycka att det är självklart att försökspersoners vägran att delta skall respekteras. Emellertid har det både utomlands och i Sverige förekommit brott mot denna grundregel, varför det finns skäl att påminna om den.

Bedömningen av risker för skada eller obehag med medicinska interventioner som syftar till diagnostisk, terapeutisk eller preventiv nytta för försökspersonen måste alltid relateras till bedömningen av risker och nytta med tillgängliga alternativ. När det gäller barn försåras dessutom riskbedömningen av att trauman som sker i snabba utvecklingsfaser kan ge relativt större och mer långtgående effekter än i långsammare utvecklingsskeden. Detta tillsammans med barnets bristande förmåga till informerat samtycke har gjort att man infört regeln om så kallad "minimal risk" som innebär en skärpt riskbedömning och minimerad möjlig risk för skada, särskilt vid icke-terapeutisk forskning med barn. Dessutom skall man särskilt motivera varför forskningen måste göras på den utsatta gruppen enligt ovan - kan den göras med vuxna eller äldre barn skall den inte göras med små barn.

Europarådets konvention art 17, pl ii anger att forskning på personer med bristande autonomi bara får utföras om "the research have the potential to produce real and direct benefit to his or her health". Endast undantagsvis ("exceptionally") får man göra avsteg

från denna regel och det förutsatt (art 17, p2) att forskningen har som mål att, genom en väsentligt förbättring av den vetenskapliga förståelsen av försökspersonens tillstånd/sjukdom, bidra till resultat som i slutändan kan vara till nytta för försökspersonen eller annan person i samma åldersgrupp eller med samma sjukdom, handikapp eller tillstånd. Sådan forskning får dessutom endast innebära minimal risk och minimalt obehag för försökspersonen. Exempel på minimalt obehag är enstaka blodprovstagningar på barn.

När det gäller sådana grupper som har nedsatt förmåga till eget informerat samtycke är grundregeln att samtycke alltid skall sökas. Det kan vara rimligt att informerat samtycke också inhämtas av en nära anhörig. När det gäller barn, är detta uppenbart föräldrarna eller vårdnadshavaren. Det är emellertid viktigt att peka på att även om föräldrar ska betraktas som förpliktigade att tillvarata sitt barns intressen och skydda dem har föräldrarna inte därmed en oinskränkt rätt att bestämma över dem. Det kan förekomma situationer där föräldrarnas intressen kolliderar med barnens. T ex kan en förälder ha eget stort intresse av kunskap om en viss sjukdomsrisk hos barnet, en kunskap som barnet kan tänkas inte vilja ha om någon förebyggande behandling inte är möjlig (dvs kunskapen innebär ingen hälsovinst för barnet). Vid forskning med barn, liksom med andra grupper som inte kan ge eget informerat samtycke, är det således ett stort ansvar för forskaren (och inte bara den anhörige som samtycker) att söka se till försökspersonens egna intressen och respektera signaler som visar att försökspersonen själv inte vill delta.

Vad som sägs om barn kan inte generaliseras till alla åldrar, eftersom barnet befinner sig i en ständig förändring vad gäller förmågan till att förstå information och ge ett adekvat samtycke. Barn med en psykologisk utvecklingsålder motsvarande förskolebarn har liten förmåga att förstå innebörden av medicinska ingrepp och risker varför ansvaret för beslut om deltagande helt måste vila på föräldrarna och forskaren. Barnet har givetvis ändå rätt till åldersadekvat information. Under skolåldern uppnår barnet successivt förmågan att förstå information om sjukdom och medicinska ingrepp och i denna

åldersgrupp skall man aktivt söka barnets eget informerade samtycke tillsammans med föräldrar eller vårdnadshavare. Om föräldrarna ger sitt tillstånd, men inte barnet, bör man endast gå emot barnets vilja om det gäller terapeutisk forskning, dvs ett ingrepp som kan ha potentiellt värde för barnets hälsa. Om barnet däremot skall delta som frisk försöksperson (icke-terapeutisk forskning) måste barnets nekande respekteras. I åldrarna över ca 12-14 år har barn visat sig ha en lika god förmåga till resonerande och nyanserad bedömning av medicinska problem som fullvuxna personer, varför redan i denna ålder (trots att barnet ännu ej är myndigt) barnets informerade samtycke är avgörande. Upp till 18 års ålder bör tillika vårdnadshavares informerade samtycke inhämtas.

### **Kvalitetskrav inom biomedicinsk forskning**

Som redan nämnts, är det viktigt att forskningen har en hög kvalitet, så att korrekta slutsatser kan dras på grundval av forskningens resultat. Detta är ett grundläggande krav för att man skall kunna motivera risktagande och obehag för försökspersoner och patienter som deltar i forskningen. Forskaren skall således använda sig av bra metodik och av rutiner för insamling, bearbetning och bevarande av data som garanterar vetenskapligt hållbara resultat och möjligheter att bemöta eventuell kritik som kan uppstå efter presentation av resultaten. Självklart skall redovisade data kunna kontrolleras i efterhand. Arkiveringsrutiner måste därför ses över inom forskarnas organisationer. Institutionschefen har att tillse att de regler som gäller enligt Arkivlagen i tillämpliga delar följs [71]. Därutöver har Universitetsledningen att utforma lokala tillämpningsregler. MFR har också utformat förslag till arkiveringsrutiner (se appendix).

Det finns allmänt accepterade regler för Good Clinical Practice (GCP) [10], Good Clinical Trial Practice [9] och Good Laboratory Practice (GLP) [14]. Riktlinjer för god medicinsk forskarsed har även utarbetats av MFR [70]. Forskare skall känna till vad som karakteriserar god vetenskaplig metodik inom hans/hennes forskningsfält

och tillämpa dessa allmänt accepterade regler. Det är viktigt att handledare och institutionschefer tillgodoser behoven av metodologisk utbildning inom t ex forskarutbildningen. En hög standard på vetenskaplig metodik och resultatanalyser bör vara en förutsättning för etiskt godkännande av biomedicinsk humanforskning.

En väl genomförd forskning förutsätter både kunnande och tillräckliga resurser för ett gott resultat. Etikkommittén bedömer därför om projektet har dessa förutsättningar - en aldrig så god idé kan stupa på inadekvata resurser eller bristande kompetens för genomförande av projektet. Forskaren skall dokumentera tillräcklig erfarenhet och kunnande för uppgiften och forskningen skall baseras på tidigare erfarenheter (egna eller andras) enligt Helsingforsdeklarationens inledande paragraf. Decentralisering av den etiska granskningen till regional nivå ökar möjligheterna att bedöma forskarens eller forskargruppens förutsättningar att nå ett gott resultat. Decentraliseringen får dock inte drivas så långt att jävssituationer uppstår pga för stor närhet mellan forskarna och de som granskar forskningen. Vidare skall beskrivningen av metodologiska aspekter övertyga etikkommittén om att projektets resultat blir hållbara. Av ansökan till forskningsetikkommitté skall således framgå att projektet har alla nödvändiga förutsättningar för ett gott resultat.

Slutligen skall redovisningen av projektet ske enligt vetenskapligt accepterade normer. De speciella problemen med forskningsfusck kommenteras nedan. Det är ett grundläggande etiskt krav att forskaren på ett ärligt och kunnigt sätt utnyttjar sina data och kan redovisa grunderna för sina resultat och slutsatser.

## **Forskning i flera länder**

Medicinsk forskning är internationell i flera bemärkelser. Detta innebär ibland att vetenskapliga data importeras och exporteras över gränser, att gemensam forskning utförs i flera länder samtidigt, eller att forskningen initieras och finansieras i ett land men utförs på försökspersoner eller patienter från ett annat. Vid u-landsforskning måste man beakta riskerna för "kulturimperialism" och de skillnader som

finns mellan u-länder och i-länder vad gäller seder, utbildningsnivåer, m m, när projekt förläggs dit.

### **Grundprinciper i detta sammanhang är att**

- etiskt godkännande skall erhållas i samtliga medverkande länder i enlighet med deras regler
- det informerade samtycket bör ägnas särskild uppmärksamhet – forskaren måste försöka se till att försökspersonen förstår vad medverkan i projektet innebär
- försökspersoner från u-länder skall inte väljas, om forskningen lika gärna kunde utföras i ett i-land

Vid bedömning av utländska projekt är följande synpunkter viktiga att hålla i minnet. Det är angeläget att forskaren tar hänsyn till försökspersonernas särskilda kultur, vilket i praktiken görs genom samarbete med lokala forskare. Om en svensk etikkommitté skall ta ställning till ett u-landsprojekt kan den till sig adjungera (eller inhämta yttrande från) en person som är väl förtrogen med det aktuella landets värderingar, seder och traditioner, samt hur dessa påverkar informations- och samtyckesprocesserna. Om det aktuella landet saknar egna etikkommittéer, bör man åtminstone begära tillstånd från de lokala myndigheter som ansvarar för hälso- och sjukvården. Forskning i u-land skall givetvis granskas av lokal/regional etikkommitté, om sådan finns. WMO har givit ut riktlinjer för vad som bör gälla om det saknas regler eller dessa är ofullständiga i det land, där man planerar att göra biomedicinsk forskning.

Vid multinationell forskning har CIOMS [12] uttalat att projektet först bör prövas av en etikkommitté i det land som finansierar eller organiserar projektet, och att denna granskning bör följa samma principer och vara lika strikt som om forskningen skulle utföras i det egna landet. Därefter bör projektet granskas av etikkommitté eller motsvarande i det land där forskningen skall utföras och godkännas. Den praktiska ordningsföljden i granskningsarbetet torde dock vara av underordnad betydelse. Det är alltid beslut i etikkommittén där forskningen bedrivs som styr det lokala handlan-

det. Denna lokala kommitté, om sådan finnes, har vetorätt. På motsvarande sätt saknar beslut i utländsk etikkommitté formell betydelse i Sverige. Om lokal/regional forskningsetikkommitté saknas där svenska forskare deltar bör projektet bedömas av en svensk etikkommitté.

### **Ersättning till försökspersoner**

De som medverkar i ett forskningsprojekt, kan ersättas på olika sätt. Ersättningen kan vara ideell eller materiell, och dess storlek kan variera. Det bör inte vara så att den är ingen eller obetydlig om projektet bedrivs av en enskild forskare inom vederbörandes tjänst, men stor om projektet finansieras av någon industri. Det ska vara försökspersonens obehag och besvär som motiverar ersättningens storlek, inte tillgången till finansiering.

Det är viktigt att människor inte utnyttjas eller lockas att ta risker genom att erbjudas för stor ekonomisk vinning av att delta i ett forskningsprojekt. I så fall kan samtyckets frivillighet äventyras. Ersättningen till försökspersoner är numera skattepliktig, vilket kan ifrågasättas ur etisk synvinkel (Helsingforsdeklarationen varnar för anställningsförhållanden mellan forskare och försökspersoner). Ersättningen skall vara rimlig; den exakta innebörden av detta kan variera. Otillbörlig påverkan kan också uppkomma om man tillämpar "lotterimodellen" och slår ihop en relativt blygsam ersättning till försökspersonerna till några få större belopp, vilka sedan lottas ut bland samtliga medverkande. Det är även tveksamt om en "ackumulerad" ersättning för flera olika undersökningar betalas ut endast om personen fullföljer alla undersökningar. Ett sådant förfarande leder till otillbörlig påverkan.

Försökspersoner bör självklart ersättas för förlorad arbetsförtjänst och för de utgifter de haft i samband med att de medverkat i projektet. De kan också få fri hälsoundersökning, som kan ha visst värde, i samband med sin medverkan. Försökspersonerna kan vidare få ersättning i relation till den tid de medverkat, och det obehag de utsatts för. Denna ersättning bör emel-



lertid inte vara så stor att de frestas medverka i en undersökning de annars inte skulle velat medverka i.

Varje form av påtryckning på personer att delta i undersökningar bör undvikas. Vad som är otillbörlig påverkan ("undue inducement") skiftar emellertid från tid till annan och mellan olika situationer. Detta får etikkommittén bedöma i varje särskilt fall. Alla ersättningar till försökspersoner (ekonomiska och andra, t ex sociala förmåner, fria hälsoundersökningar) skall därför redovisas i den ansökan som etikkommittén tar ställning till. Den enda ersättning som i allmänhet utgår till patienter är ersättning för utlägg för resa och förlorad arbetsinkomst (om extra undersökningar ingår, kan det också räknas som en förmån). I vissa fall av icketerapeutisk forskning med patienter kan etikkommittén godkänna att ersätta även patienter.

Särskild uppmärksamhet bör ägnas fall där samtycke inhämtas från någon som tar tillvara försökspersonens intresse och t ex är förälder eller förmyndare för försökspersonen. Här kan föreligga risk för utnyttjande och därför skall i dessa fall ersättning endast utgå för utlägg och eventuellt förlorad arbetsförtjänst. Ersättning till barn kan komma ifråga i form av t ex biobiljetter eller liknande, men föräldrar/vårdnadshavare skall ej erhålla någon "ideell" ekonomisk ersättning. En riktlinje kan vara att ersättningar till barn inte skall överstiga en normal "månadspeng".

## **Ekonomiska förhållanden kring forskningsprojekt och uppdragsforskning**

Forskningen skall vara så objektiv och väl genomförd, att dess resultat utan förbehåll kan tillämpas i sjukvården och komma alla till del. Den bör därför baseras på adekvata resurser i form av anslag, personal, apparatur och kunnande, samt tillgång till sådana patienter eller försökspersoner som avses studeras. Finansiärer av forskningen kan vara olika forskningsråd, stiftelser och fonder, sjukvården, eller industri som producerar t ex läkemedel eller annan medicinsk teknologi. I det senare fallet rör det sig ofta om sk uppdrags-



forskning syftande till att dokumentera enskilda produkter för att kunna få dem accepterade av myndigheterna och senare marknadsföra dem till sjukvården.

Vid uppdragsforskning är en väsentlig fråga vid den forskningsetiska granskningen om projektet har något intresse utöver att skapa underlag för marknadsföring. Etikkommittén bör övertyga sig om att projektet syftar till att ta fram kunskap som har värde för sjukvården och samhället och att resultaten av projektet redovisas på ett öppet och ärligt sätt (dvs att resultaten ej undertrycks om de ej skulle passa uppdragsgivaren). Projektbeskrivningar bör ej innehålla formuleringar om att resultaten tillhör företaget och endast kan redovisas efter godkännande från företaget. Uppdragsgivaren har dock en legitim rätt att delta i projektets utvärdering och framföra synpunkter. I vissa faser av en produkts utveckling finns även sekretessproblem att beakta, vilka kan försena publicering av resultat. Däremot får inte publicering av vetenskapligt hållbara resultat, efter sådan försening, förhindras av företag. Medverkande forskare, inte minst doktorander, bör av projektledaren göras medvetna om eventuella risker för förseningar i publiceringsprocessen.

Ekonomiska förhållanden mellan uppdragsgivare och forskare skall vara öppet redovisade för forskarens huvudman - normalt förvaltar huvudmannen även bidragen till forskningen. Prestationsersättningar (anslag som utbetalas per studerad patient) skall vara rimliga och personliga ekonomiska incitament bör minimeras för att minska trycket på forskaren att frångå spelets regler. Forskningsetikommittén bör informeras om uppdragsförhållanden, men skall ej granska projektets ekonomiska ramar; dessa bör bevakas av huvudmannen. Det kan vara lämpligt att även i patientinformationer redovisa vem som är uppdragsgivare i de fall det rör sig om ren uppdragsforskning. Vid publicering skall också uppdragsgivare framgå.



## Forskningsetisk granskning

Här diskuteras kortfattat den historiska bakgrunden till den forskningsetiska granskningen, vem som kräver forskningsetisk granskning, samt organisationen av den forskningsetiska granskningen i Sverige.

### Kort historik

#### *Sverige*

Under slutet av 1960-talet inrättades successivt forskningsetikkommittéer vid samtliga medicinska fakulteter i Sverige. Till bakgrunden hörde att Helsingforsdeklarationen hade antagits vid World Medical Associations möte i Helsingfors 1964, och att National Institutes of Health 1966 beslöt att alla humanforskningsprojekt som skulle stödjas ekonomiskt därifrån måste genomgå etisk granskning. Åtskilliga svenska forskargrupper hade då som nu anslag från National Institutes of Health.

Helsingforsdeklarationen, ursprungligen från 1964 och senast reviderad 1996, är ett grundläggande dokument när det gäller forskningsetik. Den är avtryckt i ett appendix till denna skrift. Deklarationen är mycket allmänt hållen, eftersom den ska tillämpas på vitt skilda frågeställningar och i vitt skilda situationer. Vissa viktiga forskningsetiska problem (t ex i samband med registerforskning) diskuteras emellertid inte konkret där. Etiska riktlinjer för epidemiologisk forskning har därför diskuterats på många håll, även i Sverige, och tagits fram separat [8]. Andra kompletterande dokument utarbetas när behov uppstår.

De speciella etiska problem som longitudinell forskning aktualiserar har också diskuterats i Sverige [53], liksom fusk och annan ohederlighet i forskningsprocessen [65-69]. De etiska frågor som försök på djur ställer på sin spets har även blivit föremål för ingående analys och diskussion [51, 52]. Djuretiska frågor bedöms av särskilda kommittéer.

I april 1968 beslöt det medicinska forskningsrådet i Sverige att tillsätta en arbetsgrupp med huvuduppgift att samordna de medicinska forskningsetikkkommittéernas arbete, samt att utarbeta riktlinjer för forskningsetikkkommittéernas arbetssätt, sammansättning och befogenheter. 1991 omformades arbetsgruppen till den nuvarande nämnden för forskningsetik.

### *Den internationella bakgrunden*

Forskningsetisk granskning förekommer i våra dagar i många länder. I regel sker detta genom forskningsetikkkommittéer. Detta betyder inte att allt är väl, vilket skandalen med strålforskningsstudierna i USA under 90-talet visar. En del undersökningar som gjorts visar också på en avsevärd skillnad mellan innehållet i den skriftliga information som patienter och försökspersoner får och den information de faktiskt har tillgodogjort sig. Alla länder har dessutom inte forskningsetikkkommittéer, och forskningsetikkkommittéernas sammansättning skiftar också.

Helsingforsdeklarationen har en intressant förhistoria. Den föregicks av Nürnbergkodexen 1947, som i sin tur tillkom mot bakgrunden av rättegången mot tyska läkare och andra som efter andra världskrigets slut 1945 åtalats för krigsförbrytelser. Läkarnas brott bestod i att de utsatt fångar i koncentrationsläger för inhumana experiment.

Nürnbergkodexen sammanfattades i tio punkter. Den inleds med kravet på "voluntary consent" (frivilligt samtycke) som sedan kom att spela en stor roll för kravet på informerat samtycke i Helsingforsdeklarationen. Den fortsätter sedan bl a med kraven att ett medicinskt experiment måste läggas upp så att det förväntade resultatet rättfärdigar försöket, att försökspersonen har rätt att avbryta sin medverkan och att försöksledaren är skyldig att avbryta försöket om det föreligger goda skäl att tro att fortsättning av experimentet skulle resultera i skada, funktionshinder eller död för försökspersonerna.

Även Nürnbergkodexen hade sina föregångare. 1931 kom riktlinjer för ny terapi och experiment på människor i fjorton punkter utfärdade av hälsoministeriet i Tyskland. Inledningsvis framhålls i

dessa riktlinjer att om medicinen skall utvecklas, måste nya och ännu otillräckligt utprovade behandlingsmetoder undersökas vetenskapligt. Vetenskapliga experiment på människor krävs också för att förbättra diagnostik, behandling och förebyggande vård. Men denna frihet att forska måste vägas mot läkarens plikt att skydda liv och hälsa hos de patienter och försökspersoner som medverkar i forskningen.

Dessa riktlinjer innehöll de flesta av de krav som sedan återfinns i Nürnbergkodexen, bl a distinktionen mellan terapeutisk och icke-terapeutisk forskning. Kravet på samtycke framhålls, liksom kravet att man i varje särskilt fall skall granska proportionerna mellan eventuella negativa effekter av att delta i ett forskningsprojekt och det vetenskapliga värdet av de kunskaper projektet förväntas ge. Riktlinjerna understryker att terapeutisk forskning skall föregås av försök på djur, att terapeutisk forskning på barn skall granskas särskilt noga, och att forskningsprotokoll skall finnas som beskriver syftet med undersökningen, den metod som används, och skälen för den, liksom den information försökspersonerna fått och hur deras samtycke inhämtas. Dessutom framhålls att resultaten skall publiceras på ett sådant sätt att försökspersonernas värdighet respekteras - och i cirkuläret från ministeriet betonas att alla läkare skall informeras om riktlinjerna och att alla läkare i öppen eller slutet vård skall i samband med att de anställs skriftligen förbinda sig att följa dessa riktlinjer.

Bakgrunden till dessa riktlinjer var en debatt och kritik av tysk medicinsk forskning omkring 1930, även i den tyska dagspressen, för att vara oetisk. Det fanns också en intressant forskningsetisk debatt i Tyskland före sekelskiftet. Denna ledde till en lag om experiment på människor, utfärdad i december 1900 i Preussen. I lagen förbjöds uttryckligen icke-terapeutisk forskning på barn eller på inkompetenta personer. Lagen krävde också entydigt samtycke från försökspersonens sida och att forskaren förklarar vilka de möjliga negativa konsekvenserna av medverkan i forskningsprojektet kan vara för försökspersonen.

## Vem kräver forskningsetisk granskning?

Vi har i Sverige idag ingen generell lagstiftning i forskningsetiska frågor, vilket man har i t ex Danmark. Forskningsetisk granskning föreskrivs dock i samband med klinisk prövning av läkemedel och medicinsk-teknisk apparatur. Riksdagen har vid flera tillfällen förutsatt forskningsetisk granskning i samband med diskussioner om medicinsk forskning. Den parlamentariska utredningen ”God sed i forskningen” SOU 1999:4 föreslår också viss lagstiftning för forskningsetisk granskning.

Vilka kan man då säga kräver etisk granskning av medicinsk forskning? I huvudsak torde det vara följande:

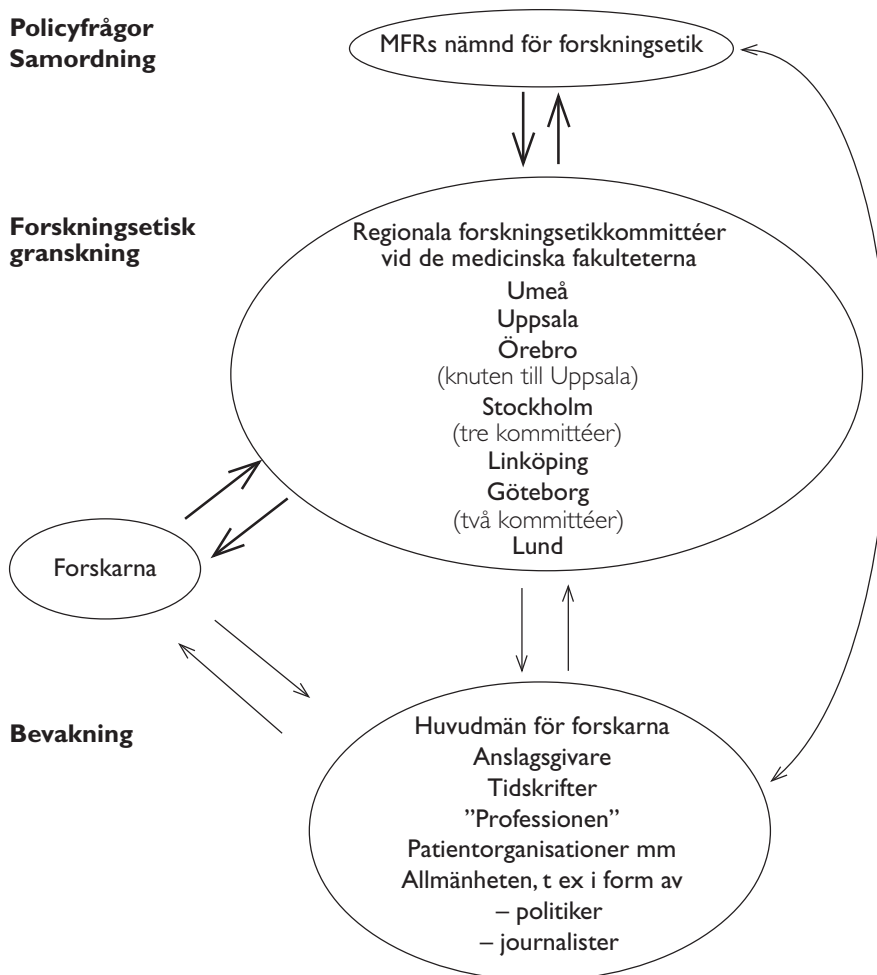
- forskarnas huvudmän (universiteten, staten och landstingen)
- viss lagstiftning (t ex läkemedelslagen)
- försäkringsgivare
- anslagsgivare (dock ej generellt)
- medicinska tidskrifter (att projektet prövats och godkänts av forskningsetikskommitté bör omnämnas i varje originalartikel)
- allmänheten

Även om en generell lagstiftning ännu saknas torde det samlade inflytandet av ovannämnda faktorer garantera en god täckning vad gäller krav på forskningsetisk granskning. Viktigt är även att forskarna förstår att etikkommittéerna skyddar både försökspersoner/patienter och forskarna själva. Genom att kommittén delar forskarens risk/vinstbedömning och godkänner det föreslagna projektet delas - åtminstone ur moralisk synvinkel - ansvaret för projektet, även om kommittéerna formellt har rådgivande karaktär. Detta delade ansvar förutsätter dock att forskaren följer spelets regler.

## Organisationen av forskningsetisk granskning i Sverige

I var och en av landets sjukvårdsregioner finns en regional forskningsetikskommitté. Dessa regionala etikskommittéer är knutna till de medicinska fakulteterna. Inom de större regionerna, t ex i Stockholm och

## De forskningsetiska kommittéernas organisation



Göteborg finns fler än en forskningsetikkommitté. I samband med framväxt av flera universitet och högskoleorter i Sverige förväntas fler etikkommittéer institueras. Dessa forskningsetikkommittéer skall inte förväxlas med de vårdetikkommittéer som finns vid många sjukhus. Medicinska forskningsrådets nämnd för forskningsetik är policyorgan i forskningsetiska frågor och samordnar arbetet i de olika forskningsetikkommittéerna. Organisationen illustreras översiktligt i ovanstående figur.

Forskningsaktiviteten i landet och därmed arbetsbelastningen för etikkommittéerna är omfattande, men varierar.

#### *MFRs nämnd för forskningsetik*

MFRs nämnd för forskningsetik består av representanter från MFR, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket, Läkaresällskapets etiska delegation, samt ordföranden i de regionala etikkommittéerna, etikexpertis, juridisk expertis och lekmän. Nämnden adjungerar, för sitt löpande arbete, även till sig sekreterarna i de regionala etikkommittéerna, samt särskilt utvalda experter för speciella ärenden.

Nämndens uppgift är att samordna den forskningsetiska verksamheten i landet, samt att diskutera och göra principiella bedömningar av enskilda ärenden remitterade till nämnden samt att initiera kurser och policydiskussioner. Nämnden är inte en formell överklagande instans i enskilda ärenden men den tar upp och diskuterar principiellt intressanta eller kontroversiella ärenden. Den föreskriver inte vilka slutsatser de regionala etikkommittéerna skall komma fram till, men kommittéerna följer så gott som undantagslöst rekommendationerna från den centrala nämnden. Samordningsfrågorna är viktiga, så att likartade projekt får likartad behandling i landets alla kommittéer. Exempel på samordningsfrågor är hantering av multicenterstudier, utformning av information till försökspersoner och patienter, former för inhämtande av samtycke, samt utformningen av den för hela landet gemensamma blanketten för ansökan om forskningsetisk prövning (appendix 2).

De formella och slutliga besluten vad gäller enskilda ärenden fattas således av etikkommittéerna. När den regionala etikkommitténs bedömning gäller en läkemedelsprövning och således är underlag för det beslut som Läkemedelsverket fattar kan detta emellertid överklagas, eftersom Läkemedelsverkets beslut kan överklagas till Länsrätten. Regional etikkommitté kan föra upp komplicerade frågor till MFR-nämnden för gemensam diskussion av policykaraktär och yttrande innan slutgiltigt beslut. Enskild forskare kan också begära att



nämnden skall ta upp ansökan som ej godkänts i regional etik-kommitté för en policydiskussion. Några "prejudikat" i egentlig mening finns ej i detta sammanhang, eftersom ansökningar om att få genomföra projekt bedöms i sitt aktuella sammanhang och med en kunskapsbakgrund och värderingar som ständigt utvecklas och förändras.

#### *Etikkommittéernas sammansättning och arbete*

Alla regionala etikkommittéer skall ha instruktioner för sin verksamhet, vilka bl a definierar kommittéernas sammansättning och hur de väljs. För närvarande har varje kommitté 10-15 ledamöter, varav de flesta kommittéer har en majoritet av sakkunniga representerande olika discipliner inom medicinen (ev även odontologi) och en minoritet utgörs av lekmän. De medicinska och odontologiska fakulteterna utser de sakkunniga ledamöterna, medan landstingen utser lekmännen. Samtliga ledamöter har även suppleanter, varför det totalt rör sig om ca 200 representanter i landets etikkommittéer. Mandaten är begränsade i tid, vanligen 3-årsperioder, varför fakulteterna måste ha tillgång till ett stort antal kompetenta och intresserade potentiella ledamöter. Man bör kräva hög vetenskaplig kompetens minst på docentnivå för de sakkunniga. Motivet för en dominans av sakkunniga har sedan länge varit Helsingforsdeklarationens klara uttalande att forskningen skall vara vetenskapligt bärkraftig, vilket förutsätter en professionell bedömning av olika medicinska aspekter. Vid val av sakkunniga beaktas den spännvidd av frågeställningar som behandlas i ansökningarna (från pediatrik till geriatrik, från psykiatri eller socialmedicin till kirurgi, från genetik till omvårdningsforskning, läkemedelsforskning, mm). Vad som är en lekman och hur denne skall utses kan vara svårare att definiera - i praktiken är lekmännen ofta sjukvårdspolitiker. Nackdelen med denna lösning kan vara att de i så fall kan stå för nära "professionen». Å andra sidan är deras ansvar gentemot allmänheten och samhället uppenbart.

Etikkommittéernas sammansättning bör vara sådan att deras

granskningsarbete kan ske på ett meningsfullt och rättvist sätt. De bör (enligt ovan) bestå av en bred och kompetent fackmannarepresentation jämte lekmän. Å andra sidan bör kommittén inte vara för stor om den ska kunna fungera bra, och därför kan den inte innehålla en expert från varje medicinskt (eller annat relevant) område. Forskningen är idag ofta så högspecialiserad att kommitténs ”specialist” inom området ej är specialist inom forskningsfältet - det gäller snarare att ha en god möjlighet att sätta sig in i projektet än att vara expert på det aktuella forskningsfältet. I praktiken kan kompetensproblemet lösas genom att kommittéerna adjungerar till sig externa experter om/när detta behövs. Detta gäller främst kontroversiella projekt, eller projekt med tvärvetenskapliga och beteende- eller samhällsvetenskapliga inslag. Behovet av expertis inom omvårdnadsforskning har lösts på olika sätt i olika forskningsetikkommittéer.

Inslaget av lekmän varierar något i kommittéerna [2-6], och även vilka typer av lekmän som tillsätts. Det finns förespråkare för en utvidgad lekmanrepresentation (vilket är fallet i t ex Danmark), så att forskarna inte kan misstänkliggöras för att stödja kollegors forskning. I vissa länder preciseras även att jurister och präster skall ingå i kommittéerna. Det kan vara lämpligt med en öppenhet för att t ex jurister, etiker och teologer förekommer som allmänrepresentanter. Det är också viktigt att försöka precisera vem som är lekman. Det är knappast rimligt att låta personer som arbetar i vården, som t ex sjuksköterskor, vara lekmän. En bakgrund som sjukvårdspolitik har både fördelar och nackdelar som kommenterats ovan.

Etikkommittéerna är att betrakta som myndigheter, med åtföljande krav på diarieföring, offentlighet, etc. I speciella situationer finns undantag från offentlighetsprincipen. Det gäller t ex läkemedelsprovning eller utvecklande av annan medicinsk teknologi, där den enskilde eller företaget kan lida ekonomisk skada av spridning av affärshemligheter. Vissa handlingar är därför sekretessbelagda. Enligt sekretesslagen 8 kap 12 § gäller sekretess i myndighets verksam-

het, som består i etisk bedömning av biomedicinska forskningsprojekt innefattande försök på människa, för uppgift om enskilda affärs- eller driftsförhållanden, om det kan antas att den enskilde lider skada om uppgiften röjs. Tillämpning av offentlighetsprincipen för flertalet ärenden uppfattas av de flesta som positiv - öppenhet kring forskningen ökar förtroendet för den.

#### *Dialog mellan olika instanser och aktörer*

Dialogen mellan de regionala forskningsetikkommittéerna och MFR-nämnden är viktig och bidrar till att utveckla vår forskningsetiska policy, liksom tolkning och tillämpning av olika regelverk och instruktioner. Det är självklart viktigt att dialog även förs mellan alla andra aktörer i det forskningsetiska fältet, vilket antyds i figuren ovan (s.55). Problem behöver lyftas fram och belysas ur olika perspektiv och den etiska medvetenheten bör vara hög. Det räcker inte med att regler och myndigheter finns, utan alla måste bidra till att forskningen bedrivs enligt accepterade och respekterade principer.

I praktiken gör också institutionschefer (prefekter) och verksamhetschefer, eller borde åtminstone göra, en insats i försöken att höja medvetenheten om forskningsetiska problem. De har ett ansvar för att projekt som drivs på deras institutioner följer de etiska spelregler som allmänt accepterats i forskarsamhället. Detta gäller även den verksamhet som bedrivs i gråzonen mellan vård och forskning. Även handledare (seniora forskare) har en viktig roll i att höja den etiska medvetenheten genom att analysera och diskutera forskningsetiska frågor under forskarutbildningen.

Fakulteterna bör ta på sig att regelbundet genomföra forskarutbildningskurser för forskarstuderande inom ämnet forskningsetik och att dessutom initiera lokala seminarier och debatt för forskare.



## Forskningsetikkommittéernas uppgift och arbete

Här diskuteras vad den forskningsetiska granskningen omfattar, hur granskningen bedrivs, samt konsekvenserna av brott mot forskningsetiska riktlinjer och regler.

### Granskningens omfattning

Den forskningsetiska granskningen avser:

- den vetenskapliga hållbarheten i projektet (t ex om de metoder som används ger tillförlitliga svar på de frågor som ställs)
- de etiska problem projektet aktualiserar (hur stor är risken för skada eller obehag för dem som medverkar? uppvägs risker för obehag eller skada för försökspersonerna av det förväntade värdet av de kunskaper som projektet förväntas ge? finns några problem med det aktuella patienturvalet? mm)
- om informationen till försökspersoner/patienter och procedurer för inhämtande av samtycke är adekvata

Det kan förefalla förmätet av forskningsetikkommittén att granska vetenskapliga aspekter på föreslagna projekt. Kommittén måste emellertid, som tidigare framhållits, göra en risk/vinstbedömning och därigenom övertyga sig om dels att projektet berör en väsentlig frågeställning och dels att det kan besvara frågeställningen på ett korrekt sätt. Utan detta saknas ”vinst”-faktorn i risk/vinstbedömningen.

Etikkommittéerna tar ställning till projektansökningar **innan** forskningen påbörjats men kan inte granska genomförandet av projektet, de uppgifter som senare publiceras, eller tillämpningen av resultaten som kan komma att följa av projektet. Det åligger därför forskaren att följa den projektbeskrivning som avgivits vid ansökan och att anmäla eventuella förändringar i projektet som man vill genomföra, samt att rapportera resultaten av projektet på ett korrekt sätt. Modifieringar av projekt skall godkännas av etikkommittén

innan de genomförs. Det åligger även forskaren att rapportera komplikationer som är av en sådan natur att kommitténs risk/vinstbedömning kan påverkas (de risker som **uppskattades** i samband med granskningen kanske i realiteten är så stora att projektet inte längre kan accepteras). Detta kan gälla komplikationer som inträffat såväl inom som utanför projektet. Ny information som påverkar riskbedömningen (t ex publikationer av andra forskare, som är relevanta för det aktuella projektet) ska även rapporteras. Vid läkemedelsprövningar föreligger en skyldighet att rapportera komplikationer till Läkemedelsverket. Enligt överenskommelse mellan Läkemedelsverket och forskningsetikkommittéerna sänds sådana rapporter vidare till berörd forskningsetikkommitté för kännedom; forskaren behöver således ej rapportera till båda instanserna.

Självklart skall patienter och försökspersoner informeras i överensstämmelse med vad som angivits i ansökan till etikkommittén. Avsteg från detta (t ex att den muntliga informationen skiljer sig från den skriftliga informationen i syfte att påverka patienten) får ej förekomma.

I sista hand är det nödvändigt att forskarna inser att det ligger i deras och forskningens långsiktiga intresse att hålla sig till grundläggande etiska spelregler av den typ som presenteras och diskuteras i denna skrift. Det innebär även att ett visst mått av ”bevakning” behövs trots att etikkommittéerna ej kan ta ansvar för denna.

## **Hur sker granskningen?**

Forskningsetikkommittéerna har till uppgift att granska alla humanforskningsprojekt ur både vetenskaplig och allmän etisk synpunkt.

### **Den forskningsetiska granskningen sker normalt i följande steg:**

- 1 Bedömning av projektets vetenskapliga bärkraft/hållbarhet
- 2 Bedömning av om projektet medför risker för skada eller obehag för patienter eller försökspersoner
- 3 Uppskattning av det förväntade värdet av den kunskap projektet sannolikt kan ge

- 4 Vägning av riskerna för skada eller obehag (enligt 2) mot projektets nytta (enligt 3)
- 5 Bedömning av information och samtyckesprocedur

Den vetenskapliga granskningen och bedömningen av risker och nytta med forskning diskuteras närmare i Helsingforsdeklarationen (speciellt artiklarna I.1-I.4.). Den vetenskapliga vinsten måste kunna visas, eftersom försökspersoner annars utsätts för risk eller obehag i onödan. Den information som skall ges patienter och/eller försökspersoner granskas, som tidigare nämnts, liksom formerna för inhämtande av samtycke, eventuella beroendeförhållanden mellan forskare och patienter/försökspersoner, om data förvaras på ett sådant sätt att kravet på konfidentialitet upprätthålls, etc.

I det praktiska granskningsarbetet i etikkommittén är det självklart viktigt att lägga mest tid på de ansökningar som aktualiserar principiellt intressanta frågor. Risken är att granskningen blir slentrianmässig om man rutinmässigt lägger lika mycket tid på alla ärenden. Ansökningar som borde bli föremål för en fördjupad diskussion måste få den uppmärksamhet de förtjänar. Erfarenheten visar emellertid att det kan vara svårt att med full säkerhet i förväg identifiera de principiellt intressanta ansökningarna, varför det är svårt att rationalisera handläggningen av ”rutinärenden”. I praktiken måste därför alla ansökningar handläggas vid sammanträden, medan enklare kompletteringar eller remissärenden kan handläggas genom delegationsbeslut.

**Multicenterstudier** som bedrivs inom ansvarsområden för flera etikkommittéer måste samordnas så att projektet (det rör sig ju om ett projekt) genomförs på likartat sätt vid alla centra. Detta tillgodoses genom att ansökan behandlas fullständigt i huvudsökandens kommitté, medan övriga kommittéer yttrar sig genom ett remissförfarande och delegationsbeslut från ordförande/sekreterare. Om dessa anser att ärendet är komplicerat tas ärendet upp till fullständig behandling även i deras kommitté(er). Det förekommer sällan att projekt helt avvisas. Däremot behövs ofta kompletteringar eller korrigeringar; främst gäller detta brister i informationen till patienter eller försökspersoner och oklarheter i uppläggningsen. Detta innebär återremittering av ansökan för modifiering eller förtydliganden. I vissa

fall inbjuder kommittén sökanden till en diskussion om problemen, för att undvika utdragen skriftväxling. I samband med uppdragsforskning är det viktigt att sökanden är väl informerad(e) om projektet och dess bakgrund, enär kommitténs dialog förs med sökanden och ej med uppdragsgivaren. Om sökanden och den regionala etikkommittén ej kan enas om projektet, så att det kan godkännas, kan ansökan hänföras till MFRs nämnd för forskningsetik för ett principiellt yttrande, varefter slutligt beslut tas i den regionala forskningsetikkommittén. Det är viktigt att beroendeförhållanden inte råder mellan sökanden och etikkommitténs ledamöter. En expert från samma medicinska fakultet som sökanden är ibland oberoende, ibland inte. Detsamma gäller emellertid även experter från andra fakulteter, speciellt i ett litet land som Sverige. Det förekommer även att konkurrensförhållanden finns, vilket heller inte är lämpligt. Det är således svårt att hitta generella kriterier. Det är däremot viktigt att beakta problemet, så att kommittéledamöter själva anmäler jäv om de är tveksamma vad avser beroende- eller konkurrensförhållanden.

### **Praktiska råd och anvisningar**

*Fakulteterna skall speciellt tänka på följande:*

Varje forskningsetikkommitté skall ha en **skriftlig arbetsordning**. Dess sammansättning, samt hur ledamöterna väljs och för hur lång tid, skall framgå av denna arbetsordning. Vissa synpunkter på kommittéernas sammansättning har framförts ovan.

Det är viktigt att definiera beslutsrutiner, t ex när kommittén är beslutsmässig. Det torde vara lämpligt att minst hälften av kommitténs ledamöter, däribland minst en lekman, är närvarande. En annan fråga är om majoritetsbeslut skall gälla eller om consensus krävs. Etikkommittéerna strävar efter consensus, varför ärenden där enighet inte kan uppnås återremitteras för komplettering eller modifiering. När så krävs bör man dock kunna fatta majoritetsbeslut. Det skall även finnas regler för när en medlem inte kan delta i diskussioner och/eller beslut pga jäv eller av annan orsak. Regler om jäv finns i Förvaltningslagen (1986:223) §11-12.



*Forskningsetikkommittéerna skall speciellt tänka på följande formalia:*

Kommittén skall ha en förteckning över ledamöter och suppleanter, med angivande av namn och kvalifikationer, samt dessas mandatperiod. Planerade mötestider skall vara tillgängliga, t ex årsvis, och sista inlämningsdag för ärenden skall anges.

Kommittén skall tillhandahålla sökanden föreskrifter om vilket material som krävs för att den skall kunna fullgöra sina arbetsuppgifter. Det skall anges i hur många exemplar varje handling skall skickas in för lokal handläggning, respektive för multicenterstudier. I det senare fallet krävs ytterligare exemplar för remittering enligt ovan. All korrespondens sker med den forskare som sänder in anmälan för granskning.

Kommitténs verksamhet skall dokumenteras enligt de principer som gäller för myndigheter. Vid varje möte skall det föras skriftliga anteckningar liksom en förteckning över de beslut som fattas och vilka som fattat beslutet. Dessa uppgifter (t ex vilka som deltagit i beslutet) skall kunna tillställas sökanden. Rutiner för diarieföring, arkivering och hantering av eventuellt sekretessbelagt material skall finnas. Rutiner för hantering av protokollsändringar eller tillägg skall finnas (se även nedan).

Kommitténs beslut skall vara skriftliga, daterade och undertecknade i vederbörlig ordning. Av besluten skall tydligt framgå vilket projekt som granskats och vilka förbehåll som kommittén eventuellt kopplat till besluten. Kommittén kan begära rapportering av studiens utfall, t ex i de fall komplicerade och principiellt viktiga problemställningar förelegat.

Är ansökan ofullständig skall etikkommittén begära kompletterande uppgifter inför fortsatt handläggning. Kommittén kan även inbjuda sökanden till ett sammanträde för diskussion. Speciellt sakkunniga kan höras eller adjungeras till kommittén och MFRs nämnd för forskningsetik kan även konsulteras av regional etikkommitté vid handläggningen av komplicerade eller principiellt viktiga ärenden. Det är givetvis av största vikt att beslut kan fattas så skyndsamt som möjligt varför föredragande bör förbereda ärendet väl. Den fö-

redragande skall helst före sammanträdet genomföra nödvändiga konsultationer med sökande eller särskilt sakkunniga.

Forskningsetisk granskning av extern uppdragsforskning är avgiftsbelagd. Detta gäller t ex prövningar av läkemedel eller medicinsk-teknisk apparatur. Ordförande/sekreterare i etikkommittén avgör när denna situation föreligger.

*Sökanden skall speciellt tänka på följande formalia:*

#### *Ansökningsblanketten*

Ansökningsblanketten, som utformats av MFRs nämnd för forskningsetik, är gemensam för alla etikkommittéer i landet och skall användas. Den specificerar de uppgifter kommittén behöver för sitt ställningstagande och skall fyllas i noggrant och vara lättläst, dvs ej vara handskriven eller finstilt (>10 punkters font). Anvisningarna för blankettens ifyllande skall noga följas. Uppgift om det antal exemplar som skall sändas in av själva ansökan (dvs blanketten, samt den skriftliga patient/försökspersonsinformationen), respektive av olika bilagor, kan fås från den etikkommittés sekretariat som avses handlägga ansökan.

Blanketten skall vara undertecknad av sökanden och av **samtliga** berörda verksamhetschefer eller institutionschefer. Vid kliniska enheter skall verksamhetschefen signera ansökan, enär denne är ansvarig för patientsäkerheten (och/eller försökspersoners säkerhet) vad gäller både sjukvård och forskning inom enheten. Vid icke-kliniska institutioner skall institutionschefen signera ansökan i stället för verksamhetschefen. **Chefen skall även bedöma om projektet är genomförbart vid den egna enheten.** I projekt som berör flera kliniker/institutioner skall, som ovan nämnts, alla berörda chefer känna till och godkänna projektet och dess uppläggning. När många centra är inblandade sker detta lämpligen genom kopiering av förstasidan i blanketten och angivande på dessa kopior av lokala medarbetare för varje center som deltar.

På blankettens framsida skall anges om/när tillstånd sökts eller anmälan gjorts till annan instans. Etikkommittén skall bevaka att

övriga formella krav på granskning fullgörs. Det är ej tillåtet att ändra ansökningsblankettens utformning (när egna datorversioner av blanketten används); samtliga uppgifter och utrymmen för etik-kommitténs kommentarer skall finnas, i enlighet med den officiella blanketten.

När det gäller prövningar av läkemedel eller medicinsk-teknisk apparatur (som granskas av både etikkommitté och Läkemedelsverket, respektive Socialstyrelsen), kan för tids vinnande handläggningen pågå samtidigt vid de olika myndigheterna. De olika myndigheterna villkorar i så fall sina godkännanden med godkännanden från varandra. Den projektansvarige skall i dessa fall utan dröjsmål sända in kopia av etikkommitténs godkännande till Läkemedelsverket, respektive Socialstyrelsen.

Ansökningar som innehåller uppgifter som är sekretesskyddade enligt lag (t ex uppgifter om läkemedel eller apparatur under utveckling) handläggs under sekretess. Sökanden bör i dessa fall ange att sådan problematik föreligger.

Den projektansvarige skall arkivera godkännandet från forsknings-etik-kommittén.

#### *Pilotstudier*

Beträffande pilotstudier rekommenderas den sökande att rådgöra med forskningsetik-kommittén.

#### *Ansökan vid multicenterstudie*

En multicenterstudie är ett projekt, som utförs på olika ställen. Därför ansvarar den etikkommitté, som den huvudansvarige forskaren sorterar under, för granskningen av projektet och samordningen med övriga berörda kommittéer.

Detta innebär att sökanden skall insända erforderligt antal av olika handlingar (inklusive protokoll och bilagor) för handläggning i den samordnande regionala etik-kommittén, samt dessutom erforderligt antal handlingar för remittering till övriga berörda kommittéer. Den samordnande kommitténs sekretariat sänder handlingarna till övriga kommittéer som berörs av projektet för kommentarer och even-

tuellt godkännande. Svaren går sedan tillbaka till huvudkommittén, vilken samordnar synpunkterna från alla berörda kommittéer, fattar ett beslut (eventuellt med vissa förbehåll) för hela studien och svarar för kommunikationen med den huvudansvarige forskaren. I beslutet anges vilka övriga etikkommittéer som godkänt projektet vad gäller deras ansvarsområden. Varje prövare skall kunna visa upp ett godkännande för sin prövning. Det är sedan den projektansvariges uppgift att meddela beslutet till övriga deltagande centra och tillse att det följs.

#### *Rapportering av komplikationer*

Etikkommittén godkänner projekt under förutsättning av vissa antaganden om risker och vinster, varför förnyad risk/vinstbedömning kan bli aktuell om oväntade problem uppstår (se även sid 14). Komplikationer och allvarliga biverkningar, som kan tänkas påverka risk/vinstvärderingen i projektet, skall därför omedelbart rapporteras. Detta är ett automatiskt förbehåll vid varje godkännande från forskningsetikkommitté och är förtryckt i ansökningsblankettens beslutsruta. Ny information, som kan påverka risk/vinstbedömningen (t ex publikationer från andra forskare som har direkt betydelse för den egna pågående studien) skall även anmälas.

Vid all forskning som godkänts av etikkommitté skall därför betydelsefulla komplikationer rapporteras till den handläggande etikkommittén (undantag för läkemedelsbiverkningar, se nedan). Komplikationer som avses är ej enbart de som förorsakar fysisk skada (t ex skador pga kateteriseringar), utan även t ex händelser vilka leder till integritetskränkning av deltagande personer genom ovarsam hantering av sekretesskänslig information, eller dylikt. Forskaren skall ge en beskrivning av händelsen, åtgärder som vidtagits med anledning av händelsen och en värdering av om den får konsekvenser för genomförandet av projektet i fortsättningen. Etikkommittén skall då förnya sin bedömning av om projektet, eventuellt efter nödvändiga förändringar i form av protokollstillägg, kan få fortsatt godkännande.

Vid **läkemedelsprövning** gäller skyldighet att rapportera misstänkta biverkningar till den ansvariga myndigheten, dvs Läkemedelsverket, som därigenom får en samlad bild av alla rapporter rörande läkemedlet ifråga. Läkemedelsverket har således mycket bättre möjligheter att bedöma orsakssamband mellan oönskade händelser och behandlingen än etikkommittén, och har även möjligheter att bevaka den totala säkerhetsbilden för läkemedlet. Därför har överenskommit att läkemedelsbiverkningar endast skall rapporteras till Läkemedelsverket. Verket har åtagit sig att informera berörda etikkommittéer ifall säkerhetsproblem uppstår, vilka bör föranleda förnyad forskningsetisk bedömning. Komplikationer i läkemedelsstudier vilka ej har med behandlingen att göra rapporteras, liksom alla andra komplikationer, direkt till etikkommittén.

#### *Redovisning av forskningsprojektet i ansökan*

Sammanfattningen av forskningsprogrammet (punkt 5 i ansökan) skall vara utformad så att kommitténs lekmän kan förstå uppläggningsen av projektet och **skriven på svenska språket**. Denna sammanfattning kan vara tillfyllest även för fackmännen. Om en utförligare beskrivning, avsedd för fackmän, behövs för en korrekt bedömning av ansökan, kan denna bifogas som bilaga i samma antal som ansökningsblanketten. Som regel behöver även intervjuformulär och enkäter insändas i fullt antal exemplar, enär integritetsfrågor mm skall bedömas av hela etikkommittén.

Studieprotokollet bör som regel bifogas, dock i färre exemplar, eftersom kommitténs alla ledamöter ej skall behöva läsa fullständiga studieprotokoll för att förstå en studie. Om en mer teknisk/fackmässig information än den som ges under punkt 5 behövs för fackmännens förståelse av ansökan, skall denna vara **sammanfattad** i en bilaga, enligt ovan. Studieprotokollet kan vara skrivet på engelska och ses här som ett komplement till den svenska ansökan. Vid prövning av läkemedel eller medicinsk-teknisk apparatur bör kommittén även få tillgång till den s k Investigators Brochure (vanligen i två exemplar), när sådan finns.

Beskrivningen skall vara så komplett som möjligt vid ansöknings-tillfället. En ansökan av typen ramansökan är inte godtagbar. Den skall avse ett konkret projekt med en tydlig frågeställning, projekt- och metodbeskrivning. Det skall framgå klart hur man avser att gå till väga för att belysa frågeställningen i projektet. Såväl metoder/ procedurer som skall användas som tidsåtgång och obehag för försökspersoner/patienter skall beskrivas så att etikkommittén kan få en god uppfattning om vad projektet innebär (se punkt 9 i blanketten). Vid kliniska studier skall det tydligt framgå vad som betingas av forskningen och vad som ingår normalt i sjukvården.

Studieprotokollet liksom försökspersonsinformationen skall kunna identifieras med t ex nummer eller version och vara daterat och signerat av forskaren. Detta protokolls identitet skall anges på ansökningsblanketten. Projektet skall utföras enligt det insända och godkända protokollet.

#### *Etisk frågeställning*

Den etiska frågeställningen skall redovisas enligt vad som diskuteras ovan (sid 21-22). I ansökan skall sökanden tydligt ge sitt motiv för att genomföra projektet, varför den aktuella frågeställningen behöver belysas och på just den aktuella gruppen av personer och inte på andra grupper, samt hur studien kan bidra med värdefull kunskap som saknas vid ansökningstillfället. Det skall också, vid forskning med patienter, framgå vilka delar av handläggningen av patienterna som är kliniskt motiverade och vad som tillkommer på grund av forskningen. Redovisningen av forskarens egen etiska analys av projektet är ett viktigt led i säkerställandet av en god forskningsetik. Forskaren visar med detta att hon/han har tänkt igenom etiken i projektet och kan göra en egen avvägning av vinster och risker.

#### *Beräkning av materialets storlek*

Sökanden skall presentera en bedömning av erforderligt antal personer som måste ingå i studien för att dess resultat skall bli vetenskapligt hållbara. Detta innebär att man i görligaste mån skall redovisa en statistisk s k ”power”-beräkning, vilken visar hur många per-

soner som måste studeras för att belysa studiens **huvudmålsättning**, med preciserade förutsättningar. Om underlag för en statistisk beräkning saknas (t ex vid otillräcklig bakgrundsinformation) skall det ändå finnas ett resonemang om med vilken sannolikhet man kan uppnå hållbara resultat i studien. Det räcker således inte att hänvisa till antalet tillgängliga patienter. Kommittén bör emellertid informeras även om detta, för sin bedömning av studiens genomförbarhet.

#### *Information och samtycke*

Till varje ansökan skall bifogas den information man avser att ge till försökspersoner och/eller patienter. Denna skall beakta alla de synpunkter som givits ovan (avsnitten "Information" och "Samtycke"). Speciellt viktigt är att den är förståelig och sann. Den skall vara personligt riktad från läkaren/forskaren till personen i fråga, dvs inte vara utformad av tredje person. Balansen mellan kraven på fullständighet och lättillgänglighet för den person, som den riktar sig till är viktig. Det är ofta klokt att låta personer utan medicinsk kunskap läsa och kommentera informationen på ett tidigt stadium, för att kontrollera att den kan förstås rätt av den grupp som den är avsedd för.

Personen i fråga skall kunna bilda sig en uppfattning om vad deltagande i projektet innebär, utan att behöva läsa en onödigt lång uppsats om projektet. Patienter skall informeras om vilka avsteg deltagande innebär från den gängse handläggningen i hennes/ hans fall. Beskrivningar av nya behandlingsalternativ får inte vara överdrivet entusiastiska. Förutsättningen för studien är ju att man inte vet om det nya alternativet är bättre. Det skall framgå om det finns kontrollgrupp, hur denna kommer att behandlas (t ex etablerad aktiv behandling, placebo eller ingen behandling) och varför detta kontrollgruppsförfarande är nödvändigt. Hur patienterna fördelas mellan olika behandlingsgrupper (t ex att randomisering sker) skall framgå. Risker med deltagande i projektet skall belysas, liksom hur man värnar om patientens integritet. Det bör framgå hur personen är försäkrad om något oönskat skulle hända. Det skall även anges



om någon ekonomisk ersättning utgår till patienter som ingår i projektet, för t ex resor, inkomstbortfall, eller tidsåtgång för deltagande. Storleken på försökspersoners ersättningar (efter skatt mm) skall framgå.

Skriftlig information skall alltid lämnas när så är praktiskt möjligt. Om man avser att endast ge muntlig information, skall kommittén se en utskrift av innehållet i denna. Om ingen information kommer att ges till dem som kan komma att ingå skall detta klart framgå och motiveras i ansökan. Avsteg från principen om fullständig information till patienter och/eller försökspersoner kan medges av etikkommittén, men endast om goda skäl finns.

I vissa stora projekt, alla t ex registerstudier, kan inte information lämnas individuellt till dem som berörs. Information om undersökningen kan då riktas allmänt och lämnas offentligt i t ex tidningar. Formerna för hur detta sker skall redovisas för etikkommittén.

Formerna för hur samtycke till deltagande i studien kommer att inhämtas skall preciseras i ansökan. Det skall framgå när och av vem som personerna tillfrågas och om samtycket skall lämnas muntligt eller skriftligt. Frivilligheten att delta i studien, respektive att när som helst och utan närmare förklaring avbryta sitt deltagande i studien skall alltid tydligt framgå av den information som ges. När skriftligt samtycke skall lämnas, är det viktigt att frivilligheten tydligt framgår i nära anslutning till underskriften. Tillstånd till kontroll av uppgifter i sjukvårdsjournaler (se nedan) skall ej vävas in i samtycket till att delta i studien. Samtycke till brytande av sjukvårdssekretessen kräver en separat skriftlig överenskommelse.

För läkemedelsstudier krävs i princip skriftligt samtycke. Ett förslag till formulering finns i Läkemedelsverkets föreskrift LVFS 1995.

#### *Rekrytering av patienter/försökspersoner*

En utförlig beskrivning av hur man avser att gå tillväga för att nå dem som ombeds ingå i ett projekt är av stor vikt för etikkommitténs bedömning av projektets genomförande. Skall detta göras genom annonsering, har utformningen av annonsen stor betydelse och den



bör i så fall granskas av etikkommittén. Vid läkemedelsstudier är detta ett krav.

#### *Protokollstillägg och ändringar*

I de fall det blir nödvändigt att göra ändringar i eller tillägg till protokollet och de är av sådan art att det vetenskapliga innehållet, etiken i projektet och/eller deltagande personers säkerhet påverkas, skall de anmälas till och godkännas av etikkommittén innan ändringen eller tillägget kan genomföras. Detta gäller förstås inte akuta åtgärder som omedelbart måste vidtas av t ex säkerhetsskäl. Sådana åtgärder är det den medicinskt ansvariges skyldighet att omedelbart genomföra, även om de inte finns angivna i protokollet.

Vid anmälan om ändringar skall det klart framgå vilket tidigare godkänt protokoll som avses, samt beslutsdatum och Diarienummer (Dnr) för ansökan. Ändringarna skall lätt kunna tolkas, t ex genom att gammal och ny text anges bredvid varandra.

#### *Kvalitetsgranskning och arkivering*

Kvaliteten i genomförandet av studien skall vara hög och forskaren måste kunna redovisa underlaget för de resultat som rapporteras. Detta underlag kan finnas t ex i patientens journal. Enligt patientjournallagen skall uppgifter som är av betydelse för patientens vård och omhändertagande finnas där. Integritetskänslig information som inhämtats av forskningsmässiga skäl skall dock inte finnas där, utan i speciellt upprättade forskningsregister eller protokoll. Oavsett var studiens underlag i form av originaldata finns, skall detta kunna redovisas i efterhand, varför goda arkiveringsrutiner och möjligheter till kvalitetskontroll skall finnas.

Kvalitetsgranskningssystem finns t ex inom läkemedelsforskningen [18-19]. Kontrollen genomförs av personer, som är oberoende av vårdgivare och forskare i projektet. För att en tillfredsställande kontroll skall kunna utföras, krävs att resultat som registreras kan jämföras med uppgifter t ex i patientens journal. Patienten måste, eftersom journalen är sekretesskyddad, ge sitt tillstånd för personer

som ej omfattas av sjukvårdssekretessen att (för detta specificerade ändamål) få ta del av journalen. Detta tillstånd skall vara skriftligt och skall separeras från samtycket till deltagande i studien, enligt ovan. Det är även lämpligt att det finns en skriftlig sekretessförbindelse från den som fått tillstånd att läsa i journalen att vederbörande inte får information om patienten vidare.

### *Slutrapport*

Etikkkommittéerna har ingen övervakande eller kvalitetskontrollerande verksamhet. Kommittéerna behöver emellertid ibland följa upp konsekvenserna av ett beslut för framtida policyarbete och bedömningar. I vissa fall kan etikkommittén därför begära rapportering av studiens utfall.

### *Arkivering*

För att möjliggöra kontroll av rapporterade data (se ovan) är det väsentligt att forskaren arkiverar forskningsresultaten på ett betryggande sätt. Handlingar, datoriserade uppgifter mm skall förvaras på sådant sätt att de inte förstörs och att inte någon obehörig kan komma åt och påverka dem. Detta kan gälla t ex kodlistor, som innehåller uppgift om koder för de personer som ingår i ett projekt och personernas fulla identitet, samt primärdata för kemiska eller andra analyser och mätningar. Även patientjournaler hör till denna grupp handlingar. Se vidare Personuppgiftslagens föreskrifter [74].

Möjligheter att bevara eller förstöra olika handlingar i ett forskningsprojekt bör utredas innan projektet påbörjas om t ex motstridiga krav uppställs i Arkivlagen (1990:782) och Riksarkivets föreskrifter<sup>4</sup>, Patientjournalagen (1985:562) med föreskrifter, Personuppgiftslagen (1998:204) och Läkemedelsverkets författningssamling (LVFS 1996:17). Patientinformationen skall innehålla en korrekt beskrivning av datahanteringen.

---

<sup>4</sup> En förteckning över Riksarkivets föreskrifter finns på deras hemsida <http://www.ra.se/ra/publikat.html> och motsvarande för Socialstyrelsens föreskrifter om patientjournaler på <http://www.sos.se/sosfs/search/result.asp>

## Konsekvenser av brott mot reglerna

Det forskningsetiska granskningssystemet har en dubbel uppgift att skydda patienter och försökspersoner och att skydda forskarna mot anklagelser om oegentligheter. Detta innebär att etikkommittén tar ett "moraliskt ansvar" för projektet, även om den inte har ett formellt ansvar utöver att förhandsgranska föreslagna projekt. Om forskaren gör väsentliga avsteg från det som beskrivits i en godkänd ansökan eller om riskerna visar sig vara helt andra än de som förutsågs och detta ej anmäls till kommittén kan forskaren ej räkna med fortsatt (moraliskt) stöd från kommittén. Även ur formell synpunkt måste viktiga förändringar i beslutsunderlaget anmälas - godkännandet gäller under de förutsättningar som gällde vid ansökningstillfället.

Om det föreligger problem med gränsdragningen mellan kvalitetskontroll och forskning skall ansvarig chef godkänna ifall man inte ansöker om forskningsetiskt godkännande. Oftast föregås sådant beslut av underhandskontakt med etikkommittén. Det är klokt att dokumentera orsaker till och beslut om att inte handlägga projektet i etikkommittén, ifall detta skulle ifrågasättas i efterhand.

En av de viktigaste konsekvenserna av att inte ha forskningsetiskt godkännande eller inte följa spelreglerna för fortsatt godkännande under forskningens genomförande är att det försäkringsskydd som Landstinget och Staten ger förutsätter godkännande från forskningsetikkommitte (se nedan). Även tilläggsförsäkringar förutsätter sådant godkännande. Forskaren kan vid brott mot detta bli personligt skadeståndsskyldig.

De medicinska fakulteternas viktigaste möjlighet till sanktioner vid flagranta brott mot reglerna är att de kan göra det svårt eller omöjligt för den som bryter mot reglerna att forska. För doktorander kan detta innebära att de ej tillåts försvara sin avhandling. Vid allvarliga överträdelser och i fall av allvarligt forskningsfusk (se nedan) kan forskaren t o m avskedas eller förlora sin läkarlegitimation. Brott mot reglerna kan också ha andra konsekvenser. Tillstånd för prövning av läkemedel gäller t ex ej utan forskningsetiskt godkännande. Facktidskrifter skall inte publicera forskning som inte godkänts av

etikkommitté. Vid brott mot sekretesslagstiftningen, kan juridisk påföljd förekomma.

Den statliga utredningen "God sed i forskningen" (SoU 1999:4) föreslår viss lagstiftning som kan ha konsekvenser också vid överträdelse av etikkommittéernas beslut om förslagen genomförs.

## Oredlighet i forskningen

Det är ur etisk synvinkel viktigt att kunna lita på forskarna och deras resultat. Viktigast i detta sammanhang är prevention av fusk/ohederlighet och minimering av ”slarv”, som kan ge intryck av ohederlighet genom bristande kunskap och kompetens. MFR har utarbetat ett förslag till svensk policy rörande forskningsfusk. Här återges endast kortfattade synpunkter:

**Med fusk och ohederlighet inom forskningen avses avsiktlig förvrängning av forskningsprocessen, genom bedrägliga handlingar som faller inom en eller flera av följande kategorier:**

- **fabricering** av data
- **stöld** eller **plagiering** av data, t ex hypoteser eller metoder från annan forskares manuskript, ansökningshandling eller publikation (utan angivande av källa)
- **förvrängning** av forskningsprocessen på annat sätt (t ex genom felaktig användning av metodik, genom ohederlig inklusion eller exklusion av data, genom bedräglig analys av data som avsiktligt förvränger tolkningen, eller genom ohederlighet mot anslagsgivare)

Dessa definitioner är relativt vida. Stöld eller fabricering utgör uppenbart bedrägligt beteende. Plagiering av idéer eller förvrängning av resultat eller tolkningar kan vara svårare att bedöma, eftersom bristande kompetens eller noggrannhet även kan vara orsak till förseelsen. Avgörande vid bedömningen av om ett fall skall betraktas som forskningsfusk eller ohederlighet, eller enbart slarv är om avvikelsen från den normala forskningsprocessen är allvarlig och om avvikelsen skett med **avsikt** att bedraga.

Preventionsaspekten är ytterst viktig. Effektiv prevention innebär identifiering av de olika faktorer som kan predisponera för eller leda till forskningsfusk, samt säkrande av att god forskningsmetodik

och forskningsetik råder på institutionerna och bland forskarna, samt att dessa aspekter poängteras i forskarutbildningen. Medvetenheten om betydelsen av detta måste öka hos både anslagsgivare, fakultetsledning, institutionschefer, handledare och all annan forskningspersonal. Alla berörda måste ta ansvar för preventionen. Svenska riktlinjer för god medicinsk forskarsed har utarbetats av MFR (69).<sup>5</sup>

Det finns tre huvudsakliga sätt att minska risken för forskningsfusk: (i) utbildning, träning och etablerande av etiska normer, (ii) uppmuntrande av åtgärder som syftar till att minska trycket på forskaren att publicera och generera anslag och (iii) etablerande av regelssystem för upptäckt och utredning av misstänkta fall av forskningsfusk, samt koppling av påvisandet av fusk till lämplig disciplinär åtgärd.

I dokumentet om forskningsfusk betonas betydelsen av god metodologisk standard och adekvata rutiner för insamling och bearbetning av data, kunskap om regler och normer, tydlig ansvarsfördelning, ansvarstagande från seniora forskare, en god publicerings- och en öppen och ärlig redovisning av de ekonomiska förhållanden kring forskningen. Slutligen behövs rättvisa och snabba utredningar av anklagelser, samt lämpliga påföljder vid påvisat fusk.

MFR har inrättat en expertgrupp för utredning av ohederlighet i forskning som ställs till nationellt förfogande att utföra utredningar på begäran av de medicinska fakulteterna. Utredningen ”God sed i forskningen” (99) föreslår att en central nämnd för utredning av misstänkt oredlighet i forskningen inrättas vid Högskoleverket som skall stå till förfogande för alla fakulteter.

---

<sup>5</sup> Skriften är under revision

## Försäkringsfrågor

Ersättning till försökspersoner eller patienter för skada i samband med landstingsanknuten forskning regleras fr o m den 1 januari 1997 i Patientskadlagen (1996:799) [16]. I lagen stadgas att som patient avses även försöksperson som frivilligt deltar i medicinsk forskning. Reglerna i lagen skiljer sig härvidlag inte från de förut gällande reglerna i avtalet om Patientförsäkring vid behandlingsskada. Patientskadlagen har också till stor del övertagit de försäkringsvillkor som ingick i avtalet. Till skillnad från vad som gällde tidigare ersätts nu även psykiska skador, ej endast kroppsliga skador.

Med patientskada, respektive skada på försöksperson, avses skada som med övervägande sannolikhet är orsakad av:

1. Forskningsåtgärden, och som enligt en bedömning i efterhand kunnat undvikas genom ett annat tillgängligt förfarande, enligt vilken den handlingsnorm som gäller för en erfaren forskare inom berört område skulle ha tillgodosett det faktiska forskningsbehovet på ett från medicinsk synpunkt mindre riskfyllt sätt,
2. Fel hos eller felaktig hantering av sjukvårdsmaterial eller sjukvårdsutrustning i samband med forskningsåtgärden,
3. Att faktiskt iakttagbara sjukdomstecken i samband med diagnostik förbisetts eller tolkats på ett sätt som avviker från den handlingsnorm som gäller för en erfaren specialist inom berört område och vederbörande tillfogats skada i samband med en forskningsåtgärd,
4. Att smittämne överförs till en patient i samband med forskningsåtgärden och medfört infektion eller
5. Olycksfall som har samband med forskningsåtgärd.

Staten har motsvarande åtagande för forskning som bedrivs vid statlig institution. I vissa fall kan speciell försäkring för de medverkande behöva tecknas. De grundläggande försäkringsskydden har nämligen begränsningar (ersättningsbelopp och karensvillkor) som

medför att etikkommittén bör uppmuntra projektledaren att teckna tilläggförsäkring när undersökningen är förenad med viss risk.

Skador som förorsakas av läkemedel ersätts som regel av Läkemedelsförsäkringen, även vad gäller kliniska prövningar. I de fall ersättning inte erhålls denna väg gäller i första hand ovannämnda försäkringar för patienter och försökspersoner. Internationella produktansvarsförsäkringar kan finnas tecknade för t ex läkemedel under utveckling.

Det åligger forskaren att sätta sig in i dessa bestämmelser och i förekommande fall se till att försökspersonerna är försäkrade mot skador som kan uppkomma som ett resultat av deras medverkan i hans eller hennes forskningsprojekt. Forskare skall vara medvetna om att försäkringsskydd saknas vid pilotundersökningar där forskningsetiskt godkännande saknas (detta gäller åtminstone friska försökspersoner, där sjukvårdsmotiv aldrig kan åberopas).

Huvudprincipen måste vara att försäkringsskyddet skall vara klart. Det skall redovisas vid behandlingen i etikkommittén. Det åligger forskaren att ta fram dessa uppgifter.



# MFRs forskningsetiska riktlinjer för nyttjande av biobanker, särskilt projekt innefattande genomforskning

## Inledning

Under de senaste åren har MFRs policyskapande nämnd för forskningsetik fått ett ökande antal förfrågningar från dels forskningsetikkommittéerna, dels läkemedelsindustrin angående premisserna för fortsatt nyttjande av humanbiologiskt material som samlats i s k biobanker, särskilt sådant material som innehåller genetisk information. Frågorna berör ofta principen om informerat samtycke, äganderätt eller ansvarsförhållande:

Hur förfar man om ett prov lämnats för lång tid sedan och för annat ändamål? Får man nyttja material om givaren är död men där anhöriga kan komma att beröras? Vem tar ansvar för biologiska informationsbanker? Vem har äganderätt respektive nyttjanderätt? Vem prioriterar användning av biobanksmaterial som kan ta slut? Vem fattar beslut om avidentifiering? Hur behandlas kodnycklar och av vem? Kan man skicka material utomlands? När det gäller de legala aspekterna på dessa problem har MFR begärt hos utbildnings- och socialdepartementen att skyndsamt tillsätta en utredning för översyn av befintlig lagstiftning och dess tillämpning på dessa speciella frågor. Hanteringen av mänskligt material inom närliggande verksamheter inom hälso- och sjukvården såsom utvärdering och kvalitetssäkring är viktiga att beakta och behandlas inom Socialstyrelsen.

I de övriga nordiska länderna har debatten också varit intensiv i samband med bl a det isländska projektet ”de Code”. I Danmark har Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd tillsammans med den Centrale Videnskabsetiske Komitee och det Ethiske Råd genomfört en grundlig utredning angående riktlinjer och lagreglering kring biobanksinformation. I Nordiska Ministerrådets regi genomfördes ett seminarium på Island i maj 1997 ”Human biobanks –

ethical and social issues”. Seminariet finns också dokumenterat i Nordiska Ministerrådets skriftserie. Vidare har problematiken nyligen berörts i ett yttrande från EU-kommissionens arbetsgrupp kring forskningsetiska frågor ”Ethical aspects of human tissue banking”, där man också föreslår en särskild utredning kring sådana vävnadsbanker som innehåller genetiskt material. Dessa senare EU-dokument har således ännu inte lett till någon konvention men är i harmoni med de allmänna principer som stadgas i Europarådets ”Convention of Human Rights and Biomedicine”, där bl a allmänna etiska riktlinjer för biomedicinsk forskning stadgas.

### **Allmän bakgrund och probleminentifiering**

Biobanker kan användas i vidare eller snävare betydelse. Ibland används biobanker som ett överordnat begrepp, som täcker bl a vävnadsbanker. Det kan vara klagörande att skilja mellan följande:

- 1) vävnadsprover (blodprover, biopsier, spermabanker etc)
- 2) 1) jämte information om de patienter som lämnat proverna, deras diagnos, sjukdom, läkemedelskonsumtion och reaktion på medicinen
- 3) 2) jämte information om de läkare som diagnosticerat och behandlat patienterna samt de sjukhus där behandlingen ägt rum
- 4) 2) eller 3) jämte den information som med olika gentekniska analysmetoder fåtts fram ur vävnadsproverna
- 5) enbart denna information (DNA-libraries, genomic libraries).

Det finns flera skäl till att man försöker hålla isär dessa typer av biobanker. För det första erbjuder svensk lagstiftning för närvarande skydd enbart för informationen, inte för de fysiska vävnadsproven. För det andra aktualiserar dessa typer av biobanker delvis olika förvarings- och säkerhetsproblem. Den information som med olika gentekniska analysmetoder fåtts fram ur vävnadsproverna behöver givetvis inte förvaras vid samma temperatur som vävnadsproverna för att undvika smittspridning, infektioner, att proverna förstörs etc.

Det speciella med ärftliga sjukdomar är definitionsmässigt att mer

än en person är berörd. Detta innebär problem för det traditionella kravet på information och samtycke. Vem skall informeras? Vem skall lämna samtycke? Har någon berörd rätt till veto? En annan speciell egenskap med vissa typer av genomforskning är att forskningsfronten ändras snabbt. Det som inte var möjligt för några år sedan, praktiseras idag. Den som samtycker idag till att vävnadsprover får användas för framtida forskning, vet därför inte alltid vad han eller hon samtycker till, om samtycket är ospecificerat.

Det är uppenbart att när det gäller biobanker finns en rad olika intressen som kan komma i konflikt och som måste vägas mot varandra. Givarens, de anhörigas, biobankinnehavarens, forskningens och industrins intressen kan kollidera. Vilka krav är det ur etisk synpunkt rimligt att ställa för att minimera sådana konflikter, förbättra skyddet för patienterna, bevara och förbättra det långsiktiga förtroendet för hälso- och sjukvården? Vilka av de vanliga etiska kraven på information och samtycke blir problematiska? Det är inte lätt att informera på ett adekvat sätt och veta vad som bör ingå i informationen, eftersom gentekniken utvecklas snabbt. Man bör ha rätt att få veta hur proverna kommer att förvaras, och hur länge, hur de registreras och vad som görs för att hindra obehöriga att komma över informationen samt inte minst om förutsebara användningar av proverna.

Dessa kan t ex gälla diagnostiska syften, transplantationsändamål, kvalitetskontroll, utveckling av farmaceutiska produkter, forskning, cellodling etc. Viktigt är att donatorn hela tiden kan återkalla sitt samtycke. Det är, som redan sagts, inte heller lätt att veta vad ett ospecificerat samtycke till att proven får användas för forskning innebär, eftersom forskningsfronten, problemen och metoderna utvecklas snabbt. Detta kan innebära delvis nya roller för etikkommittéerna, som i högre utsträckning än idag kan få gå i dialog med forskare och andra berörda och i varje särskilt fall avgöra om samtycke kan presumeras eller individuellt samtycke skall inhämtas. Andra etiska aspekter gäller konfidentialitet, rätt till skydd mot insyn i privatlivet och integritetsintrång.

Skall biopsier vara av intresse för forskning och läkemedelsframställning, måste de i de allra flesta fall kombineras med information om patientens sjukdomshistoria, medicinering, reaktion på läkemedel, ev biverkningar etc. Frågan är vilket värde proverna har utan någon medföljande information. Ju mer information som följer med proverna, desto lättare är det naturligtvis att identifiera de individer eller grupper som lämnat proverna. Problemet är vad man i så fall kan göra för att begränsa risken för stigmatisering och diskriminering av grupper.

Eftersom man måste kunna spåra eventuella sjukdomar som härrör från proverna, blir det nödvändigt att kunna identifiera donatorn och samtidigt att utveckla kodsystém för att hindra obehöriga att ta del av informationen. Förtroendet för verksamheten är en grundläggande fråga. Öppenhet och insyn, liksom korrekt information om förutsättningar och framtida användningar, är hörnstenar.

### **Forskningsetiska riktlinjer**

Mot denna bakgrund vill MFRs nämnd för forskningsetik ge följande riktlinjer som råd till såväl enskilda forskare och industrier som till forskningsetikkommittéerna i landet. Riktlinjerna avser nyttjande av biobanker för forskning oavsett om proverna är insamlade som ett led i rutinsjukvården eller för tidigare eller nu aktuellt forskningsändamål. Riktlinjerna gäller i tillämpliga delar även när biologiskt material primärt insamlas för ett identifierat forskningsprojekt.

#### *Förvaring, organisation, ansvar*

Alla biobanker, innehållande såväl biologiskt material som därtill kopplade uppgifter om enskilda individer, skall ha en kvalitetssäkrad organisation innefattande system för förvaring, kodning (identifiering och avidentifiering) och registrering samt ha tydliggjorda ansvars- och ledningsförhållanden. Om biobanker skall kunna fylla viktiga syften för framtida biomedicinsk forskning måste provernas identitet bevaras. Det är väsentligt att det biologiska materialet kodas

och att **kodnyckeln** bevaras separat. Denna skall behållas inom offentlig verksamhet. Strikta regler skall utformas för förvaring och nyttjande av kodnyckeln, lämpligen i samråd med personuppgiftsombudet.

#### *Villkor för nyttjande*

Huvudprincipen är att varje uttag ur en biobank för forskningsändamål skall föregås av a) **forskningsetisk granskning** av projektet, inkluderande ställningstagande till nytt informerat samtycke samt villkor för att bryta koden, b) särskild **vetenskaplig granskning** med hänsyn till material som kan ta slut.

#### **a) Forskningsetisk granskning**

Alla forskningsprojekt som avser att nyttja biologiskt material från människa skall granskas av forskningsetikkommittén även om materialet i fråga redan är insamlat. Av ansökan skall klart framgå om genomanalyser skall utföras och/eller om biobank skall byggas upp. Denna del av studien skall särskilt beskrivas och kommenteras i ansökan. Forskningsetikkommittén skall särskilt beakta följande angående informerat samtycke:

#### *Informerat samtycke till lagring*

Informerat samtycke för varje nytt ändamål är huvudregeln vilket innebär att en generellt utformad information där patienten samtycker till användning av insamlat material för ospecificerad framtida forskning ej kan godtas. Var och en som insamlar biologiskt material och därtill kopplade uppgifter om enskilda människor som skall lagras, skall inhämta informerat samtycke om detta. Informationen skall innehålla uppgifter om lagringsprocedur, lagringstid samt ansvarig för biobanken. Dessutom skall framgå att materialet kan komma att nyttjas för framtida forskning, som i så fall kommer att granskas och godkännas av forskningsetikkommitté och att givarna kan komma att kontaktas igen. Vidare skall givarna informeras om möjligheten att när som helst få sina prover förstörda.

### *Informerat samtycke till nya ändamål*

Under förutsättning att kunskapsvinsten bedöms klart överväga risken för integritetskränkning av enskilda eller grupper av individer, kan forskningsetikkommittén i vissa fall medge att man gör avsteg från huvudregeln om nytt informerat samtycke. Det kan finnas anledning att pröva om förutsättningar för sådant avsteg föreligger, exempelvis i följande fall: a) om endast strikt kodat material används; eller b) syfte, problem och typ av analys i det nya forskningsprojektet ligger mycket nära det som försökspersonen tidigare informerats om och samtyckt till; eller c) om ett betydande antal individer ingår i studien så att personligt informerat samtycke i praktiken skulle omöjliggöra undersökningen, varvid man kan överväga att information ges genom annonsering och ”opt-out” principen (d v s om man inte sagt nej så har man sagt ja) tillämpas. Forskningsetikkommittéerna måste också noggrant överväga sådana situationer där exempelvis genmarkörer kan ha individuellt- eller gruppintresse för berörda släktingar till den som lämnat provet. I sådana fall bör det informerade samtycket helst inhämtas av alla dem som kan komma att direkt beröras av ett forskningsresultat.

### *Avlidna*

I de fall redan insamlat material avses att användas och en del av givarna är avlidna, har forskningsetikkommittén att ta ställning till om anhöriga till avlidna skall informeras eller ej. Om anhöriga kontaktas skall projektledaren klargöra hur släktingar spåras, hur de informeras och eventuellt tas om hand och vem som ansvarar för detta.

### *Kodnycklar*

Forskningsetikkommittén skall avgöra under vilka premisser kodnycklar får användas när materialet skall utnyttjas för forskning. Forskningsetikkommittén måste härvid ta hänsyn till att koden inte bara kan brytas för att säkra ett viktigt forskningsintresse utan också ibland för att säkra individens intresse om forskningen exempelvis kan identifiera en markör för sjukdom tillgänglig för någon form av intervention.

### ***b) Bevarande av material som kan ta slut***

Universitet och landsting bör ta ansvar för att de biobanker som de hanterar kan bevaras för framtida forskning, d v s materialet bör inte tillåtas att ta slut. Det är rimligt att den eller de forskare som startat ett forskningsprojekt som lett till att en biobank skapats i första hand har rätt att nyttja proverna för det ursprungliga projektet. Därefter bör nyttjandet av sådant material som kan ta slut, bli föremål för särskild vetenskaplig granskning och prioritering.

Eventuella vinstintressen för sådana i offentlig verksamhet förvarade biobanker får inte påverka den vetenskapliga bedömningen. Vidare måste grundforskningsintressen vägas mot intressen från tillämpad forskning och forskning avseende vanliga sjukdomar vägas mot intressen som avser ovanliga sjukdomar. Om materialet är insamlat för kliniskt ändamål och materialet kan tänkas ha betydelse för framtida sådana ändamål skall dessa ha företräde.

### ***Biobanker inom industrin***

Regler om forskningsetisk granskning bör gälla på samma sätt för biobanker som förvaras inom industrin. Sådana biobanker bör endast omfatta kodat material. En kodnyckel bör förvaras vid tillämplig offentlig instans, exempelvis universitet eller landsting.

### ***Internationella samarbeten***

Vid internationella samarbeten bör också gälla att endast kodat biologiskt material kan sändas utomlands. Om uppgifterna sänds utomlands skall personuppgiftslagen beaktas. Då svenska forskare utnyttjar vävnadsprover från utländska biobanker eller donatorer och om projektet initierats i Sverige eller finansieras med svenska anslagsmedel skall projektet också granskas av svensk forskningskommitté vid sidan av de regler som finns i respektive land. Socialstyrelsen har genomfört en utredning angående Biobanker inom hälso- och sjukvården (maj-2000) och föreslår viss lagstiftning.





## Övrigt

Det åligger också den enskilde forskaren att i förekommande fall inhämta nödvändiga tillstånd från andra instanser. Andra berörda myndigheter är t ex:

### *Datainspektionen:*

Forskare måste sätta sig in i reglerna för personregister och registeransvar i Personuppgiftslagen (1998:204) [74] inklusive Personuppgiftslagens och Datainspektionens föreskrifter.

### *Riksarkivet:*

Forskare skall även beakta Riksarkivets föreskrifter om vad som får och inte får förstöras [71]. Detta kan förorsaka kollisioner med Datainspektionens föreskrifter och forskarnas önskan att förstöra forskningsmaterialet viss tid efter att forskningen avslutats.

### *Läkemedelsverket:*

Klinisk prövning av läkemedel kräver tillstånd från både Läkemedelsverket och forskningsetikkommitté. Vid oklarhet om definitioner av vad som är att anse som en klinisk läkemedelsprövning som skall föranleda ansökan till Läkemedelsverket bör verket konsulteras.

### *Socialstyrelsen:*

Klinisk prövning av medicinsk-teknisk apparatur skall anmälas till Socialstyrelsen. På detta område gäller numera motsvarande regler som för klinisk prövning av läkemedel (dock skall komplikationer förorsakade av apparatur anmälas även till etikkommittén).

### *Strålskyddskommitté:*

Forskning med radioaktiva isotoper och radiologisk forskning kräver tillstånd från strålskyddskommitté<sup>6</sup>. Granskningen bör samordnas med den forskningsetiska granskningen på lämpligt sätt. Strålskyddskommittén skall ej göra forskningsetiska värderingar, utan begränsa sig till att värdera strålningsrisker i kvantitativa termer. Beslutsunderlag från strålskyddskommittén skall föreligga före slutbehandling av ansökan till forskningsetikkommitté.

---

<sup>6</sup> För resp. sjukhus



## Litteratur

Litteraturen inom området är mycket omfattande. Denna lista gör ej anspråk på att vara uttömmande, utan innehåller endast förslag för den som vill fördjupa sig ytterligare i några forskningsetiska problem. För att underlätta för den som söker litteratur, har referenserna delats upp på olika underavdelningar. Gränserna mellan dessa är inte alltid skarpa.

### Deklarationer och riktlinjer

1. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products (1995). *WHO Technical Report Series, No 850*.
2. *Declaration of Helsinki*. Revised version. Adopted by the 48<sup>th</sup> General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996. Avtryckt i appendix till denna skrift.
3. *Declaration of Hawaii*. Adopted by the 6<sup>th</sup> World Psychiatric Assembly, Honolulu, Hawaii, August, 1977.
4. Statens medicinsk-etiska råd (1990). Etiska deklarerationer och riktlinjer. *Etiska vägmärken, 2*.
5. *Ethical Guidelines in Epidemiological Research*. Adopted by the COMAC-Epidemiology of the 4<sup>th</sup> European Community Medical and Health Research Programme in Florence, July 1–2, 1991.
6. Bankowski Z et al (Eds.) (1991). *Ethics and Epidemiology – International Guidelines*. Geneva: CIOMS.
7. Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community, ur *The Rules Governing Medical Products in The European Community, vol III*, Addendum July 1990.
8. Medicinska forskningsrådets nämnd för forskningsetik (1994). Etiska riktlinjer för epidemiologisk forskning (befolkningens hälsa ett övergripande krav). *Läkartidningen, 91*, 4783-4786.
9. Nordiska Läkemedelsnämnden (1989). Good Clinical Trial Practice -Nordic Guidelines. *NLN Publication No 28*.
10. Nordiska Läkemedelsnämnden (1994). GCP Inspection:

- Requirements, Strategies and Consequences. *NLN Publication No 35*.
11. *International guiding principles for biomedical research involving animals (1985)*. Geneva: CIOMS.
  12. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (1993)*. Geneva: CIOMS.
  13. *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (1991)*. Geneva: CIOMS.
  14. Socialstyrelsen (1985). Allmänna råd för Good Laboratory Practice avseende icke kliniska laboratorieövningar. *SoSR-GLP*.
  15. Socialstyrelsens författningssamling. *SOSFS 1994:2. SOSFS 1994:20*.
  16. *SOU 1994:75*. Patientskadslag. Betänkande av Patientförsäkringsutredningen.
  17. Westman-Naeser S (1990). Nordiska riktlinjer för genomförande av kliniska provningar. *Läkartidningen*, 87, 3382-4.
  18. Westman-Naeser S (1993). Kvalitetskontroll av kliniska provningar - också en angelägenhet för Läkemedelsverket. *Information från Läkemedelsverket*, 5, 252-55.
  19. Westman-Naeser S, Nordlund S (1993). Kvalitetskontroll av kliniska provningar - legala aspekter och konsekvenser för provaren av Läkemedelsverkets inspektioner. *Information från Läkemedelsverket*, 5, 256-59.
  20. Europarådskonventionen. *Convention on Human Rights and Biomedicine Council of Europe*, 1997.
  21. *World Medical Association Declaration of Lisbon on the Rights of the Patient*, Sept. 1995

#### Översiktslitteratur

22. Beauchamp T, Childress J (1994). *Principles of Biomedical Ethics*. New York & Oxford. Oxford University Press, upplaga 4.
23. Berg K, Tranöy KE (1983). *Research Ethics*. New York, Alan R. Liss.
24. Bulger RE et al (Eds.) (1993). *The Ethical Dimensions of the Biological*

- Sciences*. Cambridge: Cambridge University Press.
25. Fulford KWM (1989). *Moral Theory and Medical Practice*. Cambridge: Cambridge University Press.
  26. Gillon K, Lloyd A (Eds.) (1994). *Principles of Health Care Ethics*. New York: John Wiley.
  27. Hemberg J et al (Eds) (1987). *Skall etiken styra forskningen?* Lund: Lund University Press.
  28. Hermerén G (1983; ny upplaga 1996 (med ny efterskrift)). *Kunskapens pris*. Forskningsetiska principer i humaniora och samhällsvetenskap. Stockholm: HSFR/Swedish Science Press.
  29. Levine RJ (1988): *Ethics and Regulation of Clinical Research*. 2nd edition, New Haven & London: Yale University Press.
  30. McNeill PM (1993). *The Ethics and Politics of Human Experimentation*. Cambridge: Cambridge University Press.
  31. Nilstun T (1994). *Forskningsetik i vård och medicin*. Lund: Studentlitteratur.
  32. Petersson B (1994): *Forskning och etiska koder*. En introduktion till forskningsetik. Nora: Nya Doxa.
  33. Responsible Science (1992). *Ensuring the Integrity of the Research Process*. Washington: National Academy Press.
  34. Spicker SF et al (Eds) (1988): *The Use of Human Beings in Research, With Special Reference to Clinical Trials*. Dordrecht: Kluwer.
  35. Tranöy KE (1988). *The Moral Import of Science*. Bergen: Sigma.

#### *Studier av några etiska nyckelbegrepp och principer*

36. Dworkin G (1988). *The Theory and Practice of Autonomy*. Cambridge: Cambridge University Press.
37. Dworkin R (1977 (1979)). *Taking Rights Seriously*. Harvard University Press.
38. Faden F, Beauchamp T (1986). *A History and Theory of Informed Consent*. New York & Oxford: Oxford University Press.
39. Hermerén G (1993). Informed Consent from an Ethical Point of View, i Westerhäll L & Phillips C, ed. *Patients' Rights: Informed Consent, Access and Equality*. Stockholm: Nerenius & Santerus.
40. Hermerén G (1995). *Hälsa och etiska analys i ett aktörsperspektiv*,

*Begrepp om hälsa.* 60-83. Stockholm: Liber.

41. Liss P-E (1993). *Health Care Need. Meaning and Measurement.* Aldershot: Avebury.
42. Nordenfelt L (1987). *On the Nature of Health.* Dordrecht: Reidel.
43. Nilstun T (1992). *Forskning och etiska principer.* Socialmedicinsk tidskrift, 5,212-215.
44. Nussbaum M, Sen A (1993). *The Quality of Life.* Oxford: Clarendon.
45. Sen A (1992). *Inequality Reexamined.* Oxford: Clarendon Press.
46. Veatch R (1986). *The Foundations of Justice.* New York & Oxford: Oxford University Press.

*Forskningsetiska problem inom några speciella områden*

47. Statens medicinsk-etiska råd (1994). Att spåra sjukdomsanlag - prediktiv gentestning. *Etiska vägmarken*, 7. Stockholm.
48. Bischofberger E, Dahlquist G, Elinder G (1991). *Barnets integritet.* Stockholm: Almqvist & Wiksell,.
49. Elander G och Hermerén G (1995). Placebo Effect and Randomized Clinical Trials. *Theoretical Medicine*, 1995, 16, 171-182.
50. *Food and Drug Law journal*, 1992, 487.
51. Forsman B (1992). *Djurförsök: Forskningsetikpolitik, epistemologi.* Stockholm: Almqvist & Wiksell International.
52. Forsman B (1993). *Research ethics in practice: the animal ethics committees in Sweden 1979-1989.* Göteborg: Centre for Research.
53. Haglund B, Nilstun T, Westrin C-G (1991). Longitudinal studies on environmental factors and disease. A Model for analysis of ethical conflicts. *Scandinavian Journal of Social Medicine*, 1991,19 (2), 81-85.
54. Hermerén G, Hjemdahl P och Gahrton G (1992). Patientens medbestämmande starkt krav vid medicinsk forskning, *Läkartidningen*, 89, 1379-1380.
55. Hermerén G (1996). Ethics, Epidemiology, and the Role of Ethics Experts. *Nordic Journal of Psychiatry*, 50, Suppl. 36, 5-14.
56. Jacobsson L (1996). Ny medicinsk teknik ger nya etiska pro-

- blem. *Läkartidningen*, 92, 1449-1452.
57. Johansson S (1986). *Forskare-behandlare-patient en studie*. Stockholm: Almqvist & Wiksell.
58. Mastroianni A et al (Eds) (1994). *Women and Health Research*. Washington: National Academy Press.
59. Nicholson R (1986). *Research with Children*. Oxford: Oxford University Press.
60. Singer P et al (Eds) (1990 (paperback 1993)). *Embryo Experimentation. Ethical, Legal and Social Issues*. Cambridge: Cambridge University Press.
61. Westrin C-G, Nilstun T (1994). The ethics of data utilization: a comparison between epidemiology and journalism. *British Medical Journal*, 308: 522-3.

#### *Forskningsfusk och ohederligt beteende i forskningen*

62. Broad W och Wade N (1986). *Betrayers of the truth*. Oxford: Oxford University Press.
63. Danish Medical Research Council (1993). *Scientific Dishonesty and Good Scientific Practice*. Copenhagen.
64. Evered D, Lazar P (1995). Misconduct in medical research. *Lancet*, 345, 1161-1162.
65. Forsman, B (1996). En vetenskaplig oreda: Om fusk, slarv och annan oredlighet inom forskningen. *VEST. Tidskrift för vetenskapsstudier*, 1996, 1, 5371.
66. Hermerén G, Hjemdahl P (1994). Fusk i forskningen - etiska överväganden. *Läkartidningen*, 91, 3270-3277.
67. Miller DJ and Hersen M, eds (1992). *Research fraud in the behavioral and biomedical sciences*. New York: Wiley.
68. Scherstén T (1992). Forskningsfusk - ett etiskt problem som ökar. *Läkartidningen*, 89, 1307-1310.
69. Werkö L (1994). Forskningsfusk - oenighet kring definition av begreppet. *Läkartidningen*, 91, 856-858.
70. *Riktlinjer för god medicinsk forskning*. MFR Rapport 2;1996

#### *Juridiska aspekter.*

71. *Arkivlagen* (1992). Stockholm: Fritzes.
72. Cruz C (1987). *Forskningsregister och den personliga integriteten*, Stockholm: Institut för rättsinformatik.
73. Danish Ministry of Health (1989). *Research Involving Human Subjects. Ethics/Law*. Copenhagen.
74. *Personuppgiftslagen, PUL*, SFS 1998:204.
75. Giesen D (1988). *International Medical Malpractice Law*. Tübing & Dordrecht: Mohr & Nijhoff.
76. *Patientjournallag*. SFS 1985:565.
77. Rynning E (1994). *Samtycke till medicinsk vård och behandling. En rättsvetenskaplig studie*. Uppsala: Justus förlag.
78. Sahlin J (1995). *Hälso- och sjukvårdssekretessen*. Stockholm: Publica.
79. *Sekretesslagen*. SFS 1980:100.
80. Socialstyrelsen (1991). Sekretess inom hälso- och sjukvården, omsorgsvården, socialtjänsten. *Allmänna råd från Socialstyrelsen 1991:4*.
81. *Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om klinisk läkemedelsprövning* (LVFS 1996:17).
82. Westerhäll L, Phillips C (Eds) (1994): *Patient's Rights. Informed Consent, Access and Equality*. Stockholm: Nerenius och Santerus.
83. Westman-Naeser S, Nordlund S (1993). *Kvalitetskontroll av kliniska prövningar - legala aspekter och konsekvenser för prövaren av Läkemedelsverkets inspektioner*. Information från Läkemedelsverket 1993, 5, 256-59.

#### *Biobanker*

84. *Sundhetsvidenskabelige informationsbanker – biobanker*. Det Etske Råd, Danmark 1996, ISBN 87-90343-04-2.
85. *Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights*, UNESCO 1997.
86. *Convention on Human Rights and Biomedicine*, Council of Europe 1997.
87. *Human Biobanks – ethical and social issues*. Nord 1997:9 Nordic Council of Ministries, Copenhagen 1997. ISBN 92-893-0060-4.



88. *The Ethical Aspects of Human Tissue Banking – opinion of the European group on ethics in science and new technologies to the european commission.* Brussels July 1998.
89. *Biobankerna – hög tid för bankinspektion?* Elisabeth Rynning. Förvaltningsrättslig Tidskrift 1998:303-333.

#### *Utredningar*

90. Forskningsrådsnämnden (1986). Etik i forskningsprocessen. *FRN-rapport 86:7.*
91. *God sed i forskningen.* SOU 1999:4, Utbildningsdepartementet.
92. *Forskningsetisk prövning: organisation, information och utbildning.* Betänkande av Forskningsetiska utredningen. SOU 1989:74, 75. Stockholm: Allmänna Förlaget.
93. *Genetisk integritet.* Betänkande av Gen-etikkommitten. SOU 1984:88. Stockholm.
94. *Genteknik - en utmaning?* SOU 1992:82. Stockholm.
95. *Mennesker og bioteknologi.* NOU 1991:6. Oslo.
96. Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (The Belmont Report) (1979). *Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects Of Research.* Washington: Department of Health, Education and Welfare. OPRR Reports: NIH, PHS, HHS.
97. *Biobanker inom hälso- och sjukvården m m.* Socialstyrelsen maj 2000.



## Appendix

### Helsingforsdeklarationen

*World Medical Association Declaration of Helsinki*

Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983, the 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989, the 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996 and the 52nd WMA *General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.*

#### A. Introduction

- 1 The World Medical Association has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles to provide guidance to physicians and other participants in medical research involving human subjects. Medical research involving human subjects includes research on identifiable human material or identifiable data.
- 2 It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of the people. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.
- 3 The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which might have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient."
- 4 Medical progress is based on research which ultimately must rest in part on experimentation involving human subjects.
- 5 In medical research on human subjects, considerations related

to the well-being of the human subject should take precedence over the interests of science and society.

- 6 The primary purpose of medical research involving human subjects is to improve prophylactic, diagnostic and therapeutic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease. Even the best proven prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods must continuously be challenged through research for their effectiveness, efficiency, accessibility and quality.
- 7 In current medical practice and in medical research, most prophylactic, diagnostic and therapeutic procedures involve risks and burdens.
- 8 Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human beings and protect their health and rights. Some research populations are vulnerable and need special protection. The particular needs of the economically and medically disadvantaged must be recognized. Special attention is also required for those who cannot give or refuse consent for themselves, for those who may be subject to giving consent under duress, for those who will not benefit personally from the research and for those for whom the research is combined with care.
- 9 Research Investigators should be aware of the ethical, legal and regulatory requirements for research on human subjects in their own countries as well as applicable international requirements. No national ethical, legal or regulatory requirement should be allowed to reduce or eliminate any of the protections for human subjects set forth in this Declaration.

*B. Basic principles for all medical research*

- 10 It is the duty of the physician in medical research to protect the life, health, privacy, and dignity of the human subject.
- 11 Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of

information, and on adequate laboratory and, where appropriate, animal experimentation.

- 12 Appropriate caution must be exercised in the conduct of research which may affect the environment, and the welfare of animals used for research must be respected.
- 13 The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol. This protocol should be submitted for consideration, comment, guidance, and where appropriate, approval to a specially appointed ethical review committee, which must be independent of the investigator, the sponsor or any other kind of undue influence. This independent committee should be in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed. The committee has the right to monitor ongoing trials. The researcher has the obligation to provide monitoring information to the committee, especially any serious adverse events. The researcher should also submit to the committee, for review, information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest and incentives for subjects.
- 14 The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate that there is compliance with the principles enunciated in this Declaration.
- 15 Medical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with a medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given consent.
- 16 Every medical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. This does not preclude the participation of healthy volunteers in medical research. The design of all studies should be publicly available.

- 17 Physicians should abstain from engaging in research projects involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians should cease any investigation if the risks are found to outweigh the potential benefits or if there is conclusive proof of positive and beneficial results.
- 18 Medical research involving human subjects should only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the subject. This is especially important when the human subjects are healthy volunteers.
- 19 Medical research is only justified if there is a reasonable likelihood that the populations in which the research is carried out stand to benefit from the results of the research.
- 20 The subjects must be volunteers and informed participants in the research project.
- 21 The right of research subjects to safeguard their integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject, the confidentiality of the patient's information and to minimize the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality of the subject.
- 22 In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail. The subject should be informed of the right to abstain from participation in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. After ensuring that the subject has understood the information, the physician should then obtain the subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be obtained in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.
- 23 When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a

dependent relationship with the physician or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a well-informed physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this relationship.

- 24 For a research subject who is legally incompetent, physically or mentally incapable of giving consent or is a legally incompetent minor, the investigator must obtain informed consent from the legally authorized representative in accordance with applicable law. These groups should not be included in research unless the research is necessary to promote the health of the population represented and this research cannot instead be performed on legally competent persons.
- 25 When a subject deemed legally incompetent, such as a minor child, is able to give assent to decisions about participation in research, the investigator must obtain that assent in addition to the consent of the legally authorized representative.
- 26 Research on individuals from whom it is not possible to obtain consent, including proxy or advance consent, should be done only if the physical/mental condition that prevents obtaining informed consent is a necessary characteristic of the research population. The specific reasons for involving research subjects with a condition that renders them unable to give informed consent should be stated in the experimental protocol for consideration and approval of the review committee. The protocol should state that consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the individual or a legally authorized surrogate.
- 27 Both authors and publishers have ethical obligations. In publication of the results of research, the investigators are obliged to preserve the accuracy of the results. Negative as well as positive results should be published or otherwise publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and any possible conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of experimentation not in accordance with the principles

laid down in the Declaration should not be accepted for publication.

*C. Additional principles for medical research combined with medical care.*

- 28 The physician may combine medical research with medical care, only to the extent that the research is justified by its potential prophylactic, diagnostic or therapeutic value. When medical research is combined with medical care, additional standards apply to protect the patients who are research subjects.
- 29 The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods. This does not exclude the use of placebo, or no treatment, in studies where no proven prophylactic, diagnostic or therapeutic method exists.
- 30 At the conclusion of the study, every patient entered into the study should be assured of access to the best proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods identified by the study.
- 31 The physician should fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study must never interfere with the patient-physician relationship.
- 32 In the treatment of a patient, where proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods do not exist or have been ineffective, the physician, with informed consent from the patient, must be free to use unproven or new prophylactic, diagnostic and therapeutic measures, if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, these measures should be made the object of research, designed to evaluate their safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, published. The other relevant guidelines of this Declaration should be followed.



Denna ansökningsblankett är gemensam för alla medicinska forskningsetikkommittéer i Sverige. Ansökan skall ifyllas så att den blir lättläst (d v s ej handskrivet och ej med för liten text).

Ankomstdatum _____		Dnr _____	
<b>Till forskningsetikkommittén vid _____</b>			
Härmed anhålles om prövning av nedan angivna forskningsprojekt innefattande humanförsök, registerstudie eller liknande:			
Ort _____	Datum _____	Undersökningen har granskats och godkänts ur patientsäkerhets- och resurs-synpunkter av undertecknad(e) verksamhetschef(er) <sup>1</sup> . <i>OBS: härmed avses samtliga involverade kliniker/institutioner!</i>	
Namnteckning (huvudsök./projektansv.) _____		Namnteckning/ar (verksamhetschef eller motsv.) _____	
Namnförtydligande, titel och tjänst _____		Namnförtydligande, tjänst _____	
Institution/klinik _____		Plats för undersökningen - ange klinik/institution och adress _____	
Postadress _____		Multicenterstudie <sup>2</sup> : <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej (Multicenterprojekt behandlas som en ansökan för hela studien!)	
Tel, fax eller email där sökanden kan nås för kompletteringar _____		Registerstudie: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej	
		Affärssekretess viktig att beakta <sup>3</sup> : <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej	
		Avser upprättande av biobank <sup>4</sup> : <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej	
<b>Uppdragsforskning</b>		Org.nr: _____	
Ansökan avser extern uppdragsforskning <sup>5</sup> : _____		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej (Om ja, ange uppdragsgivarens adress och kontaktperson)	
Jag är medveten om att jag som huvudsökanden vid uppdragsforskning har samma ansvar för forskningsetiken enl. Helsingforsdeklarationen som vid annan forskning (se ssk art. 27 och anvisningen p.5) <input type="checkbox"/> Ja			
<b>1. Medarbetare</b> (namn, titel och tjänst, arbetsplats - vid omfattande multicenterstudier separat lista, med adresser):			
<b>2. Projekttitel</b> (ge en beskrivande titel på svenska för lekmän, utan sekretesskänslig information):			
<b>3. Bilagor som bifogas ansökan:</b>			
Skriftlig patient/försökspersonsinformation ( <i>skall</i> i normalfallet bifogas) daterad version		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
För fackman avsedd detaljerad information (komplettering till punkt 5)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
Prövningsplan (daterad eller version nr: _____)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
Enkät/intervjuformulär (antal olika formulär: _____)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
PUL-anmälan till registeransvarig (vanligtvis personuppgiftsombud)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
Övriga bilagor: _____			

**4. Anhållan om tillstånd eller anmälan har insänts till/inhämtas av:**

Läkemedelsverket (läkemedelsprövning)<sup>6</sup>

Datum: \_\_\_\_\_

Socialstyrelsen (bl a prövning av medicinteknisk produkt)<sup>7</sup>

Datum: \_\_\_\_\_

Strålskyddskommittén<sup>8</sup> \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Datainspektionen<sup>9</sup>

Datum: \_\_\_\_\_

Riksarkivet

Datum: \_\_\_\_\_

Övrig instans \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

**5a. Sammanfattning av forskningsprogrammet. Beskrivningen skall kunna förstås av kommitténs lekmän!**

*OBS! ansökan återremitteras för omskrivning om detta ej beaktas. Undvik terminologi som kräver specialkunskaper. Ange bakgrund, vetenskaplig frågeställning, betydelse av försöksresultaten och motiv för studien (försöksproceduren beskrivs senare, under punkt 9). Beskriv ev. läkemedels effekter och biverkningar kortfattat. För fackmän avsedd detaljerad information kan bifogas som bilaga (förtecknas då under punkt3).*

<p><b>5b. Vilken primär vetenskaplig frågeställning ligger till grund för projektets planering? Ange även eventuella sekundära hypoteser som prövas.</b></p>
<p><b>6. Forskningsetiska överväganden:</b> <i>Identifiera och precisera vilka etiska problem som kan föreligga. Ange vilka kunskapsvinster studien kan förväntas ge och betydelsen av dessa, vilka risker för skador och obehag som olika aktörer och berörda kan utsättas för, samt ge Din egen värdering av risk-nytto-förhållandet. OBS! Detta är en obligatorisk uppgift.</i></p>
<p><b>7. Försöksobjekt:</b></p>
<p>Friska försökspersoner (antal): _____      Patienter (antal): _____  (vid multicenterstudie anges <b>både</b> totalt antal och minimiantal/center)</p> <p>Om barn, dementa eller personer som av andra skäl ej är kapabla att ge eget informerat samtycke skall ingå, skall detta motiveras under punkt 6</p>
<p><b>8. Redogör för det statistiska underlaget för patient/försöksmaterialens storlek. Med detta avses en statistisk "power"-beräkning eller motsvarande överväganden.</b></p>

**9. Redogör för undersökningsprocedur och resultatinsamling.** Av beskrivningen skall framgå konkret hur studien avses genomföras, d v s typer av ingrepp, mätmetoder, antal besök, tidsåtgång för varje försök, doser och administrationssätt för ev. läkemedel och/eller isotoper, blodprovsmängd (även ackumulerad mängd vid multipla försök). Bifoga gärna flödesscheman eller bilaga med mer fullständig förklaring, så att kommittén lätt kan förstå hur försöken går till. Sammanfatta dock alltid den viktigaste informationen nedan.

**10. Redogör för komplikationer (även smärta, obehag eller integritetsintrång).** Ange även åtgärder för att förebygga och/eller behandla dessa.

<p><b>11. Redogör för resultat från relevanta djurförsök.</b> <i>Om djurförsöket ej utförts, ange skälen till att initialt utföra humanförsök.</i></p>
<p><b>12. Redogör för tidigare erfarenheter (egna och/eller andra) av den använda tekniken eller behandlingen.</b> <i>Om ansökan avser fortsättning på/uppföljning av tidigare godkänt projekt, ange Dnr och beslutsdatum för tidigare godkänd ansökan. Om tekniken enbart använts i djurförsök bör även dessa erfarenheter redovisas. Vid nya behandlingar inkluderande läkemedel bör anges hur många patienter (med aktuell, respektive annan åkomma), som tidigare erhållit föreslagen och/eller högre dosering, samt hur långa behandlingsperioder som tidigare studerats.</i></p>
<p><b>13. Ange relation mellan försöksledare och patient/försöksperson.<sup>11</sup></b></p> <p> <input type="checkbox"/> Läkare-patient    <input type="checkbox"/> Kursgivare-student    <input type="checkbox"/> Arbetsgivare-anställd  <input type="checkbox"/> Annan: _____ </p>
<p><b>14. Hur utväljes patienter/försökspersoner?</b> <i>Vid annonsering efter patienter och/eller försökspersoner skall annonsen tillställas kommittén för godkännande. Annonsering bör överensstämma med den skriftliga informationen enligt punkt 18, även om annonsen är mer koncis. Ange om patienter/försökspersoner rekryterats från tidigare eller pågående studier. Ange inklusions- och exklusionskriterier.</i></p>
<p><b>15. Kan patienterna/försökspersonerna komma att inkluderas i flera studier samtidigt eller i nära anslutning till denna studie?</b> <i>Om så är fallet ange projekttitel, ansvarig, samt Dnr för de andra studierna.<sup>13</sup></i></p>
<p><b>16. Ange formerna för och registrering av hälsokontroll av friska försökspersoner.</b></p>



Nedan följer förklaringar till vissa punkter i ansökan för undvikande av de vanligaste missförstånden vid ifyllande av ansökan (skall ej bifogas ansökan):

1. Med vederbörande chef(er) avses den/de som har det formella ansvaret för patienter och/eller försökspersoners säkerhet, samt för resurser vid den/de kliniker/inrättningar där studien avses bedrivas. Inom sjukvården är detta således verksamhetschef (motsvarande). Chefen intygar med denna signering av ansökan att kompetens/erfarenhet och resurser finns för projektets genomförande. Projektets vetenskapliga bärkraft bedöms av forskningsetikkommittén (om så erfordras efter inhämtande av sakkunnigutlåtanden), som ett led i risk/vinstbedömningen. Chefen godkänner med sin signatur de avvikelser från eller tillägg till normala sjukvårdsrutiner som projektet kan medföra. Om t ex nya medarbetare involveras i projektet eller förutsättningarna på annat sätt ändras under studiens gång skall chefen informeras om och godkänna förändringar som blir aktuella och forskningsetikkommittén informeras. Forskningsetikkommittén skall även informeras om händelser som kan ha betydelse för risk/vinstbedömningen under projektets gång – godkännande gäller under de förutsättningar som angivits i ansökan.

Om utrymmet för chefssignatur är för litet – t ex vid omfattande multicenterstudier – kopieras lämpligen ansökans första sida för inhämtande av underskrift vid varje klinik/inrättning. På denna sida anges huvudsökande, samt den/de lokala medarbetare som finns vid kliniken/inrättningen. Forskningsetikkommittén måste ha dokumentation rörande chefs godkännanden för samtliga kliniker/centra.

2. Vid multicenterstudier som berör mer än en forskningsetikkommitté utses en huvudman för hela multicenterstudien och ansökan ställs till dennes kommitté. Huvudmannens kommitté remitterar ansökan till övriga berörda kommittéer för yttrande innan beslut för hela studien tages i huvudmannens kommitté, varför ett extra exemplar av ansökan (komplett med bilagor) insänds för varje ytterligare forskningsetikkommitté som skall bedöma projektet. I multicenterstudier är det särskilt viktigt att beskriva åtgärder som vidtages för att erhålla så enhetliga resultat som möjligt vid olika centra (t ex att erfordra ett rimligt minimiantal patienter per klinik - anges under punkt 7).
3. Enligt 8 kap. 12 § Sekretesslagen (1980:100) gäller sekretess hos forskningsetikkommitté för uppgift om enskilda affärs- eller driftsförhållanden, om det kan antas att den enskilde lider ekonomisk skada om uppgiften röjs. Sekretesstiden är högst 20 år. Ansökningshandlingar rörande läkemedelsprövningar innehåller normalt sådana uppgifter om läkemedelsföretagets affärs- eller driftsförhållanden som är sekretesskyddade.
4. Med biobank avses varje samling av prover (t ex vävnadsprover, blodprover) tagna från identifierbar försöksperson eller patient samt eventuell till provena knuten annan information om personen ifråga, som man avser att spara för framtida användning i forskning. Försökspersonen/patienten skall informeras om detta och om sin rättighet att begära att proverna ifråga förstörs. Om proverna ska användas i nytt forskningsprojekt skall ny ansökan som beskriver det nya projektet inlämnas till forskningsetikkommittén för ställningstagande till bl a ny information (se MFR:s Forskningsetiska riktlinjer för nyttjande av biobanker, särskilt projekt innefattande genomforskning MFR dnr 1999-570). Angående till biobanker knutna personuppgifter se personuppgiftslagen (SFS 1998:204 och personuppgiftsförordningen (SFS 1998:1191).
5. Med extern uppdragsforskning avses forskning som görs i samarbete med läkemedelsindustrin, tillverkare av medicinsk-teknisk utrustning eller motsvarande och när dessa tar del av resultaten på annat sätt än i publikationer i sedvanliga tidskrifter. Granskningen av sådana projekt är avgiftsbelagd, varför adress till företaget (d v s faktureringsadress) och kontaktperson skall anges i ansökan. Forskningsetikkommitténs ordförande/sekreterare avgör frågan om eventuell avgiftsbefrielse, i tvksamma fall. Projektledaren har vid uppdragsforskning samma ansvar för forskningsetiken som vid annan forskning och bör särskilt beakta p. 27 i Helsingforsdeklarationen som säger "Både författare och utgivare har etiska skyldigheter. Vid publicering av forskningsresultat är forskarna skyldiga att se till att forskningsresultatens noggrannhet är bevarad. Både negativa och positiva resultat skall publiceras eller på annat sätt göras allmänt tillgängliga. Finansiering, forskarens institutionella tillhörighet och möjliga intressekonflikter skall anges i publikationen. Rapportering av försök som inte är utförda i enlighet med principerna i denna deklaration får inte accepteras för publicering."
6. Läkemedelsverket (LV) och forskningsetikkommittéerna gör delvis parallella bedömningar av läkemedelsprövningar. LV har det primära ansvaret för säkerhetsgranskningen. Forskningsetikkommittéerna bör för sin bedömning få en kortfattad beskrivning av läkemedel som används i projektet (effekter, biverkningar, farmakokinetik, omfattningen av tidigare erfarenheter med medlet, m m) särskilt om medlen är nya. För ytterligare information om LVs granskning av läkemedelsprövningar, se LVFS 1996:17.
7. Socialstyrelsen (SoS) skall granska och godkänna prövningar av medicinsk-teknisk apparatur på motsvarande sätt som sedan länge gällt för prövningar av läkemedel (se SoSFS 1994:2, 3 & 20). Separat ansökan inlämnas därför till SoS. Motsvarande som under förklaringspunkt 5 gäller i dessa fall vad avser ansökan till forskningsetikkommittén.
8. Strålskyddskommittén har att bedöma risknivån vid radiologiska undersökningar, tillförsel av isotoper m m. Strålskyddskommitténs bedömning av den ökade strålbekastningen bör föreligga vid etikkommitténs behandling av ansökan, eftersom denna skall vägas in i risk/vinstbedömningen av projektet.
9. Datainspektionen har delegerat viss hantering av forskningsregister i statlig och landstingskommunal forskningsverksamhet, varför sökanden bör kontrollera om ansökan till Datainspektionen krävs, respektive vilka regler som gäller inom verksamheter där delegerat ansvar föreligger. För forskning som bedrivs vid myndighet t ex universitet gäller enligt personuppgiftslagen att ett register över identifierbara personer upprättas (1998:204). Formerna för hantering av data bör anges i ansökan och i den skriftliga informationen till patienter/försökspersoner.

10. Ett etiskt problem innehåller en värdekollision som bör preciseras i en frågeformulering med följande principiella innehåll: är den risk, det obehag, den integritetskränkning som undersökningen (projektet) innebär möjlig att acceptera i förhållande till den vetenskapliga vinsten? *Exempel forskningsetiska problem.* Föreligger randomisering? Behandlas patienter med placebo och kan det i så fall försvaras? Ges läkemedel till patient/försöksperson som saknar indikation för detta? Är risker med behandlingen eller undersökningstekniken stora eller små; är de välkända eller ej; kan riskerna försvaras? Föreligger beroendeställning mellan forskare och försöksobjekt? Kan intervju- eller enkätfrågor vara integritetskränkande för patienten/försökspersonen? Erhåller patienten eller försökspersonen fullständig information om vad forskningsprojektet medför?
11. Beroendeförhållande bör ej föreligga. Vid tveksamhet i ett patient-läkarförhållande där en känslig undersökning skall företas, bör information ges och samtycke inhämtas av annan än projektledaren. Studenter bör ej rekryteras från pågående kurser vid institutioner där försöksledare eller medarbetare verkar. Anställda i läkemedelsföretag eller vid forskningsinstitutioner får ej känna sig tvingade att medverka. Både patienter och försökspersoner bör ges betänktid för att självständigt och efter information kunna ta ställning till eventuellt deltagande i projektet.
12. Informationen skall utformas på *lekmannamässigt språk* och med för lekmän och i förekommande fall barn förståeliga begrepp – kontrollera helst dess förståelighet på icke-medicinskt utbildade personer innan ansökan sänds in! Informationen bör innefatta:
  - målsättningen med studien
  - metoder som används och varför de används
  - upplysning om alla extra moment som betingas av forskningsprojektet
  - information om eventuella läkemedel som ingår i studien, samt om placeboanvändning ingår i studien
  - upplysningar om eventuella alternativa behandlingsmetoder
  - upplysning om tidsåtgång för studien
  - redogörelse för risker och eventuella obehag inklusive verkan/biverkan av läkemedel
  - upplysningar om sekretesskydd vad gäller registrerade uppgifter
  - en förklaring att deltagandet är frivilligt och att patienten/försökspersonen utan närmare förklaring och utan att det påverkar övrig behandling kan avbryta allt deltagande
  - eventuell ekonomisk ersättning och hur den sker om patienten/försökspersonen avbryter studien
  - vem som kan ge ytterligare information och vem som kan kontaktas om problem uppstår, även telefonnummer till vederbörande skall anges
  - om man vill spara prover för framtida bruk skall detta anges

Informationen skall riktas från den namngivne försöksledaren till den presumtiva deltagaren (ej från eller till tredje person, med formuleringar som "din doktor" el. dyl.) och skall ej innehålla påtryckningar eller överentusiastiska formuleringar om studiens fördelar. Patienten eller försökspersonen "erbjuds" inte att delta i studien, utan tillfrågas om han/hon vill deltaga.

Samtycke till deltagande i studien kan inhämtas muntligt eller skriftligt. Observera att även barn skall informeras och deras samtycke inhämtas (tillika med vårdnadshavarens) om detta är möjligt med hänsyn till barnets ålder och utveckling. Om skriftligt samtycke önskas, bör formuleringen vara sådan att patienten/försökspersonen ej känner tvång att fullfölja projektet, t ex enligt följande:

*Jag har muntligen informerats om studien och har tagit del av ovanstående skriftliga information.  
Jag är medveten om att mitt deltagande i studien är fullt frivilligt och att jag när som helst och utan närmare förklaring kan avbryta mitt deltagande (för patienter även: utan att detta påverkar mitt omhändertagande).*

Information om samtycke till eventuella kontroller av uppgifter i patienters journaler (av personal som ej omfattas av sjukvårdssekretessen) skall ske separat från information om och samtycke till deltagande i studien.

Informationen är en av de viktigaste delarna av ansökan till forskningsetikkommittén och den vanligaste anledningen till återremittering för ytterligare bearbetning. För ytterligare synpunkter på informationen till patienter se MFRs policyskrift (se nedan). Forskningsetikkommittén som skall behandla ansökan kan även kontaktas för ytterligare upplysningar och ev. "mall" för skriftlig information.

13. Om studien innebär strålbekstrålning eller stora blodprovsmängder åligger det sökanden att informera patienten/försökspersonen att han/hon ej bör delta i andra studier i nära anslutning till denna studie.

---

## Var kan jag få ytterligare information om forskningsetisk granskning?

För information och även lokala anvisningar om sammanträdestider m m hänvisas till berörd forskningsetikkommitté (FEK).  
Telefon se nedan.

FEK i Lund 046/17 71 70; FEK i Uppsala 018/611 90 80; FEK S och N i Göteborg 031/773 68 22/23;  
FEK i Umeå 090/785 27 20; FEK i Linköping 013/22 17 45; FEK i Örebro 019/602 66 67; FEK S och N i Stockholm 08/585 806 02, 08/517 794 98 ; FEK KI 08/728 64 72.

Medicinska forskningsrådet har givit ut en policyskrift om forskningsetik, som även beskriver den aktuella organisationen för forskningsetisk granskning av humanforskning. (Riktlinjer för etisk värdering av medicinsk humanforskning. MFR-rapport 2). Denna policyskrift kan rekvideras från: Vetenskapsrådet, 103 78 STOCKHOLM. Tel: 08/546 44 000  
E-post: barbro.salomonsson@vr.se. Kan också beställas från [www.vr.se](http://www.vr.se); publikationer; vetenskapsrådets internetbokhandel.



## Appendix

### MFR:s riktlinjer för dokumentation och arkivering av forskningsmaterial

En förutsättning för att forskning skall vara trovärdig är att använda metoder och erhållna resultat dokumenteras och finns tillgängliga så att de kan granskas och eventuellt rekonstrueras. Dokumenten skall vara läsbara, entydiga och dateras samt signeras av ansvarig person. Kravet omfattar samtliga resultat och dokument som ensamma eller tillsammans är nödvändiga för bedömning av vilken kvalitet insamlade data har och hur undersökningen genomförts och gäller oavsett om resultaten publiceras eller används på annat sätt. Till det material som skall arkiveras hör försöksplan, rådata och slutrapport för varje studie. Även annat material, såsom t ex histopatologiska snitt och klossar som använts för analyser bör bevaras om så är rimligt med hänsyn till hållbarhet. Dessutom kan det i vissa fall krävas att prov på den testsubstans som används bevaras efter avslutad studie.

På institutionen/kliniken eller motsvarande skall även bevaras en förteckning över planerade och genomförda projekt samt meritförteckning för berörda nyckelpersoner.

#### 1. Försöksplan

Försöksplanen skall innehålla uppgifter om projektets bakgrund, skälet för att genomföra undersökningen, målsättningen samt planerad uppläggning, vilket material och vilka metoder man avser att använda. I de fall man gjort avsteg från den ursprungliga planen skall motsvarande uppgifter om ändringen finnas. Det skall framgå vem som är ansvarig för projektet, när och var det genomfördes samt vilka medarbetare som deltog och deras uppgifter i projektet. Om projektet innebär studier på människa skall den skriftliga informationen till dem som ombeds ingå i studien och ev formulär för inhämtande av samtycke bevaras.

## **2. Tillstånd och kontrakt**

Innebär projektet studier av människor eller djur och det krävs tillstånd/godkännande från t ex forskningsetiktkommitté, försöksdjursetiktkommitté, strålskyddskommitté, Socialstyrelsen och Läkemedelsverket, skall dessa samt anmälan i enlighet med personuppgiftslagen bevaras. Även kontrakt och avtal t ex med huvudmannen skall bevaras.

## **3. Registrerade data (rådata)**

Redovisning av det material som studerats och hur urvalet skett, eventuella felinklusioner, eventuellt bortfall och hur bortfallet hanterats skall finnas.

Resultaten som registreras är källdata och de dokument där de registreras är källdokument. Med källdata avses all information som nedtecknas första gången oavsett vilket medium som använts (papper, elektroniskt, magnetiskt eller optiskt medium, bandupptagningar, röntgenfilmer och utskrifter från laboratorieapparater) och som beskriver eller anger metoder (mätmetoder såväl som statistiska metoder), utförande och/eller resultat av en undersökning, faktorer som påverkat undersökningen och de åtgärder som vidtagits. I vissa fall kan det vara lämpligt att observationer registreras direkt i protokoll (patientböcker, loggböcker). Protokollet är i det fallet källdokument vilket skall framgå redan av försöksplanen.

Om källdata korrigeras skall det ske på sådant sätt att den ursprungliga uppgiften inte döljs. Ändringen skall vara daterad och signerad. Om skälet till ändringen inte är uppenbart skall det anges.

Uppgifter som saknas skall noteras eller markeras på lämpligt sätt så att bristen framgår.

Data som kan relateras till viss individ skall bevaras på ett betryggande sätt i enlighet med personuppgiftslagen och göras anonyma vid bearbetning och sammanställning. Detta kan göras genom att patientidentiteten ersätts med en specifik kod och kodlistor upprättas som möjliggör koppling av kodnumret till identifierbar person. För förvaring av och tillgång till kodlistor finns av sekretesskäl särskilda bestämmelser.

Hur analysen av data gått till, vilka metoder som använts, vilka uppgifter som ingår i analysen samt hur ev bortfall hanterats skall redovisas.

När det gäller tillgång till vissa handlingar är det viktigt att följa angivna procedurer om handlingen är sekretessbelagd, t ex patientjournaler.

#### **4. Slutrapport**

Slutrapport och/eller den vetenskapliga publikationen skall bevaras. Slutrapporten skall vara signerad av ansvarig forskare.

#### **5. Arkivering**

Alla dokument som behövs för en rekonstruktion av projektet skall bevaras. Källdokument kan komma att lagras på olika platser i de fall samarbete sker mellan olika institutioner, t ex laboratorier. Den för projektet ansvarige forskaren skall känna till var dokumenten finns och att de inte förstörs före den tidpunkt man enats om, universitetet eller sjukvårdsinrättningen bestämt eller vilken framgår av lag. Forskaren kan bevara vidimerade kopior av resultat som tagits fram på annat håll.

Det skall vara känt vem som har ansvaret för arkivering. Platsen skall vara ändamålsenlig och datas integritet skall kunna garanteras, dvs de skall förvaras oåtkomligt för obehöriga. Den som ansvarar för arkiveringen och helst även den ansvarige forskaren skall ha en förteckning över arkiverat material, vem som har tillgång till det och var arkivering sker. Vägledning i hur arkivering skall ske finns i Riksarkivets författningssamling, RAFS. Arkivering i enlighet med här nämnda regler kan ske även utanför institutionen/kliniken hos t ex kommersiella institutioner. Riksarkivets nya föreskrifter och allmänna råd om gallring av handlingar i statliga myndigheters forskningsverksamhet, RAFS 1991:1, trädde i kraft den 1 januari 2000.

Viktigt är att ta hänsyn till arkivbeständighet och i förekommande fall framställa verifierade kopior på arkivbeständigt medium.

Arkiveringstid bör fastställas och dokumenteras så att handlingar inte blir kvar på oklarhet om tiden. Destruktion kan komma att

ske före den planerade arkiveringstiden är slut. Beslut om destruktion skall vara signerat, innehålla uppgift om datum samt skäl och skall arkiveras.

För vissa handlingar finns det föreskrifter om arkiveringstider. För patientjournaler finns regler i Patientjournalagen (1985:562) samt Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 1993:20) och för material från kliniska läkemedelsprövningar finns rekommendationer i Läkemedelsverkets författningssamling (LVFS 1996:17) och i gällande riktlinjer för Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). För annat provmaterial t ex vid patologavdelningar från Socialstyrelsens allmänna råd (SOSFS 1995:9) som f n är under omarbeting. För data som ej omfattas av ovan specificerade lagar och författningar kan rekommenderas en arkiveringstid på 10 år.