

Folkehelseinstituttets MIDIA-

svar fra Rådet for legeetikk ved dets leder Trond Markestad.

REDIGERT AV KARIN FRYDENBERG

Kritikk fra Utpostenredaktør er sendt til vurdering i Legeforeningens råd for legeetikk som igjen har sørget for en grundig behandling i Shdir, Nasjonal forskningsetisk komité for medisin (NEM) og Bioteknologinemda.

De har fra hvert sitt ståsted kommet med kritiske uttalelser og trekker frem vanskelige, sogar lovstridige etiske aspekter ved prosjektet.

Rådet for legeetikk konkluderer med at MIDIA strider mot Etiske regler for leger kap.1 § 1-2.

Her er svaret fra Rådet for legeetikk med gjennomgang av hele saken og svarene fra de andre instansene:

Rådet for legeetikk har sluttbehandlet saken i møte den 17.10. 2007. Av protokollen fra Rådets møte fremkommer følgende:

Oppsummering:

Allment praktiserende lege Karin Frydenberg har i brev av 14.11.2006 bedt Rådet for legeetikk vurdere om prediktiv gen-testing av nyfødte, for å avdekke miljøbetingete årsaker til type 1 diabetes (MIDIA-prosjektet), er i strid med Etiske regler for leger. Den direkte årsaken for hennes engasjement var at en av familiene, som hun er fastlege for, fikk alvorlige psykiske reaksjoner etter at de fikk vite at deres tre måneder gamle barn hadde en gensammensetning som innebar økt risiko for å få type-1-diabetes. De var uforberedt på beskjeden, kanskje særlig fordi ingen i nær familie hadde diabetes.

MIDIA inngår i den nasjonale Mor-Barn-undersøkelsen (MoBa), men barn rekrutteres også uavhengig av denne. Begge prosjektene drives av Folkehelseinstituttet (FHI). Målet er å teste 100000 barn for på den måten å identifisere 2000 barn som har en genkombinasjon som gir økt risiko for type-1-diabetes.

I MoBa mottar den gravide informasjonsbrosjyre og samtykke-skjema om MIDIA i 35. svangerskapsuke. Dersom FHI ikke har mottatt svar i løpet av to uker, blir den gravide også kontaktet pr telefon og spurt om hun vil være med eller ikke. Det gis da tilleggsinformasjon etter behov. For dem som takker ja, tas det blod for gentest fra navlesnoren ved fødselen. Dersom mor ikke er med i MoBa, gir helsesøster informasjonsbrosjyre til mor ved første hjemmebesøk. Dersom familien velger å delta, gjøres gentesten fra børsteprøve av munnslimhinnen. Informasjonsbrosjyren gir opplysning om ønsket oppfølging dersom barnet viser seg å ha genkombinasjonen som innebærer risiko.

Alle foreldrene får tilbakemelding om barnet har den nevnte genkombinasjonen eller ikke. Dersom barnet er blant de 2,2 prosent med genkombinasjon som innebærer en sju prosent risiko for å få diabetes innen 15 år og 20 prosent risiko i løpet av livet, blir familien invitert til oppfølging fram til 15 års alder. Oppfølgingen omfatter spørreskjemaer og prøve fra avføringen hver måned i tre år og blodprøver ved tre, seks, ni og 12 måneders alder og deretter en gang pr år fram til 15 år. Blodprøven kan tas i fingeren eller i armen. Hensikten er å undersøke mulige miljømessige utløsende årsaker til diabetes, for eksempel virusinfeksjoner og spesielle forhold ved kostholdet.

Karin Frydenberg påpeker følgende:

- gravide blir spurt om å samtykke til en test som det er umulig eller svært vanskelig å sette seg inn i før man eventuelt får et positivt svar
- Den gravide får overflatisk informasjon om hva testene kan innebære
- Det å teste på om noen har risiko for sykdom som ikke kan forebygges, har viktige etiske implikasjoner
- Det er vanskelig for utenforstående å få innsikt i detaljer i Mor-barn-undersøkelsen
- Fastlegene til de gravide kvinnene, og senere deres barn, er ikke informert tilstrekkelig om hva som spørres om, og kan ikke være med å gi kvinnene informasjon eller råd.

Før sin endelige vurdering har Rådet for legeetikk bedt Folkehelseinstituttet (FHI), Sosial- og helsedirektoratet (Shdir), Bioteknologinemda og Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin (NEM) om å vurdere prosjektet ut fra sine respektive ståsteder. Rådet har også gjennomgått informasjonsbrosjyrene i MIDIA.

prosjekt er anbefalt stanset

Folkehelseinstituttet (FHI)

FHI poengterer i brev av 12.2. 2007 at de etiske sidene ved prosjektet har vært nøye vurdert internt og i samråd med den regionale forskningsetiske komité (REK). De undersøker også familiens reaksjoner gjennom spørreskjema. Bare tre av 737 familier med positive prøver har meldt om sterke reaksjoner. (I brev fra NEM av 12.10. 2007 – se nedenfor – er det opplyst at det nå er til sammen ti familier som har hatt kraftige negative reaksjoner). 87 prosent av foreldrene har i spørreskjema gitt uttrykk for at de er fornøyd med informasjonen, ti prosent vet ikke, mens tre prosent ikke er fornøyd. FHI påpeker at det kan være en gevinst for barna som deltar, at foreldrene, og senere barna selv, er oppmerksom på risiko slik at de gjenkjenner aktuelle symptomer og kan søke lege raskt. Det særlig viktige poenget er imidlertid at diabetes type 1 er en alvorlig sykdom som øker betydelig i forekomst blant unge. Det er derfor maktpåliggende å finne eventuelle miljømessig betingete årsaker for å kunne iverksette forebyggende tiltak. For å kunne gjennomføre en slik undersøkelse anser FHI det som nødvendig å ha den genetiske risiko som utgangspunkt. FHI innser at informasjonen til så vel foreldrene som til fastlegene kunne vært bedre. Når MIDIA starter, informeres fylkeslegen samt rådmann, kommuneoverlege og ledende helsesøster i kommunene som deltar.

Sosial- og helsedirektoratet (Shdir)

Shdir skriver i brev av 6.7. 2007 at det er et stort behov for forskning omkring årsaksforhold ved diabetes type 1. De skriver også at det har vært ulike fortolkninger av bioteknologilovens anvendelse i forbindelse med forskning, og da spesielt forskning hvor det inngår genetiske undersøkelser, men konkluderer med at den genetiske undersøkelsen i MIDIA er å anse som en prediktiv genetisk undersøkelse i henhold til Bioteknologiloven (§ 5-1b). Det innebærer bl.a. at det skal gis genetisk veiledning både før, under og etter at det er foretatt en prediktiv genetisk undersøkelse (§ 5-5). Det bør være en konkret medisinsk faglig vurdering som ligger til grunn for å avgjøre om genetisk veiledning skal gis muntlig, skriftlig eller både muntlig og skriftlig.

Shdir vurderer at informasjonen som er gitt i forkant av prøvetaking i MIDIA ikke ivaretar de momentene som bør inngå i en genetisk veiledning, og at samtykket ikke bygger på tilstrekkelig informasjon. Shdir fremhever også at FHI bør forsikre seg om at prosjektet er tilstrekkelig godt kjent blant aktuelt helsepersonell og at FHI bør vurdere å innhente samtykke til at fastlegen informeres dersom barnet deltar i oppfølgingsdelen av MIDIA-prosjektet.

I forhold til Bioteknologiloven mener Shdir at det er mulig å tillate prediktiv gentesting i forbindelse med forskningsprosjekter, selv om man ville være tilbakeholden med å utføre de

MIDIA er en **undersøkelse om miljøårsaker** til utvikling av type 1 diabetes. Den startet i 2001. Foreldrene blir i 35. svangerskapsuke invitert til å la sitt barn genteste på risiko for utvikling av type 1 diabetes. De får tilsendt skriftlig informasjon og må skrive under samtykkeerklæring og sende den inn hvis de vil la sitt ufødte barn være med. 2,2% av norske barn har «risikogenene» som gir dem 7% risiko for å utvikle type 1 diabetes før de er 15 år og 20% livstidsrisiko. Hvis diabetesgenene påvises, får de vite det når barnet er 3 måneder gammelt og barnet følges da opp til det er 15 år. De blir da regelmessig bedt om å fylle ut skjema om barnet. De blir bedt om å sende inn avføringsprøve hver måned frem til barnet er 3 år. Det blir tatt blodprøver av barnet ved 3, 6, 9 og 12 måneders alder og siden en gang årlig for å undersøke mhp diabetesutvikling.

Folkehelseinstituttets tall fra februar 2007:

- Over 35 000 barn er gentestet for diabetes risikogenene.
- 763 barn har fått påvist høy genetisk risiko for type 1 diabetes.
- 7 barn har fått diabetes.

ILLUSTRASJONSFOTO: MICHAEL TRAVERS

samme undersøkelsene i klinisk sammenheng. Bioteknologiloven sier at det ikke skal utføres prediktive tester på barn under 16 år, med mindre undersøkelsen kan påvise forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade hos barnet (§ 5-7). I særlige tilfeller kan det gis unntak fra forbudet (§ 5-7, annet ledd). For eksempel kan dette under spesielle vilkår gjelde undersøkelse for dødelige stoffskiftesykdommer. Shdir mener imidlertid at denne unntaksbestemmelsen ikke kan anvendes i forbindelse med MIDIA-prosjektet. Shdir mener allikevel at Bioteknologiloven åpner opp for å tillate prediktiv testing av barn, for eksempel der forskning kan bidra til å økt kunnskap om behandlingsmuligheter, forebygging eller tiltak som kan utsette sykdomsdebut, men at da må det stilles strenge krav til den informasjonen som gis. De understreker imidlertid at slik prediktiv testing av barn ikke bør tillates dersom det er mulig å gjennomføre forskningen på andre grupper enn mindreårige.

Shdir konkluderer med at FHI må søke Shdir om godkjenning for å rekvirere prediktiv genetiske undersøkelser i forbindelse med MIDIA, men vil på det nåværende tidspunkt ikke stanse prosjektet i søknadsperioden. Søknaden skal legges fram for Bioteknologinemnda før den eventuelt gis godkjenning.

Bioteknologinemnda

Bioteknologinemnda, som er et rådgivende og frittstående organ for forvaltningen, har en noe annen forståelse av Bioteknologilovens bestemmelser enn Shdir og redegjør i brev av 13.9. 2007 for juridiske og etiske sider ved MIDIA-prosjektet. Nemnda påpeker at Shdir i sin vurdering først og fremst drøfter foreldrenes perspektiv: om informasjonen som gis foreldrene er god nok, om de får god nok oppfølging og om deres bekymringer er tatt i betraktning. Nemnda poengterer at barnets perspektiv er minst like viktig og spør om undersøkelsen er til barnets beste. Nemnda trekker også fram hensynet til søsken.

Flertallet i Bioteknologinemnda mener at MIDIA-prosjektet, slik det nå gjennomføres, er i konflikt med Bioteknologiloven. Om forskning spesifiseres det i Bioteknologiloven (§ 1-2) at *«loven gjelder ikke for forskning som ikke har diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for deltakeren eller hvor opplysninger om den enkelte ikke føres tilbake til vedkommende»*. MIDIA-prosjektet er ikke i samsvar med denne paragrafen fordi informasjon om genetisk risiko føres tilbake til foreldrene. Nemnda viser til at bestemmelsen om ikke å tillate prediktiv gentesting hos barn under 16 år dersom en ikke *«kan påvise forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade hos barnet»* også gjelder for forskningsprosjekter slik loven nå er. Flertallet mener videre at prosjektet er etisk betenkelig fordi hensynet til barna i studien ikke er tilstrekkelig ivaretatt, og barna risikerer unødvendig «sykeliggjøring» fra tidlig alder. Dette flertallet råder Shdir til ikke å godkjenne prosjektet slik det nå er designet.

Den nasjonale forskningskomité for medisin (NEM)

NEM har i brev av 12.10. 2007 vurdert de forskningsetiske sider ved MIDIA-prosjektet. Komiteen har lagt vekt på sentrale normer som er utviklet innenfor forskningsetikken. Dette gjelder i hovedsak Verdens helseorganisasjons (WHO) etiske kriterier for screening, Helsinkideklarasjonen og Europarådets konvensjon om menneskerettigheter og biomedisin (Oviedo-konvensjonen) sin tilleggsprotokoll for medisinsk forskning. NEM har også vurdert prosjektet i forhold til relevante vilkår for helse-

faglig forskning i den nylig foreslåtte helseforskningsloven (Ot.prp.nr.74 (2006-2007)).

MIDIA tilfredsstiller ikke WHO's kriterier for masseundersøkelser, bl.a. fordi det ikke foreligger forebyggende tiltak. Kravet om nytte kan tenkes skjerpet for barn som selv ikke kan ta stilling til informasjon eller gi samtykke. Innen forskning er det imidlertid vanlig at mennesker undersøkes uten at de har direkte nytte av dette fordi forskningen har som hovedoppgave å frembringe ny kunnskap, ikke å yte direkte helsehjelp.

NEM mener at det viktigste spørsmålet å stille til MIDIA-prosjektet, er hva slags forhold det er mellom risiko og nytte, ulemper og fordeler i det aktuelle prosjektet. I alle de nevnte forskningsetiske retningslinjene fremheves prinsippet om at biomedisinsk forskning kun er berettiget hvis fordelene ved et prosjekt er større enn ulempene. NEM fremhever at foreldre ikke skal bes om å samtykke på vegne av sitt barn hvis det ikke først er foretatt en selvstendig vurdering av om den risikoen eller belastningen som studien kan medføre for det enkelte barn, kan forsvares forskningsetisk sett. Blant begrunnelsene for dette viser NEM til forskning som viser at de fleste som inviteres til å delta i forskning uansett samtykker. Grunnen kan være følelse av avhengighet av helsepersonell eller falsk oppfatning om at de oppnår en helsegevinst. Vanskene med å forstå konsekvensen kan være ekstra stor når det gjelder å overskue betydningen for andres, i dette tilfelle sitt barnets, velferd.

I alle forskningsetiske retningslinjer skilles det mellom fordeler for den enkelte, fordelene for grupper pasienter og fordeler for vitenskapen og samfunnet. Forholdet mellom risiko og nytte gis en skjerpet vurdering når det vurderes å inkludere grupper som ikke selv kan gi sitt samtykke, slik som i MIDIA. Hvis mennesker som ikke selv kan samtykke til forskning, inkluderes i en studie som ikke kan gagne dem direkte, er det et vilkår at forskningen ikke medfører mer enn en "minimal risiko eller byrde" for det enkelte individ som inkluderes (Oviedo-konvensjonens tilleggsprotokoll for forskning). Både Oviedo-konvensjonen og Helsinkideklarasjonen slår fast at hensynet til forsøkspersonens interesser og velferd skal gå foran vitenskapens og samfunnets interesser. Samtidig er det viktig at nyttig forskning ikke hindres unødig ved å overbeskytte mennesker som ellers kunne ha bidratt til viktig forskning uten at deres velferd blir redusert eller interesser vesentlig tilsidesatt.

NEM mener at den informasjonen som i dag gis gjennom brosjyren som utleveres i forkant av et samtykke til å delta i prosjektet, er for mangelfull i forhold til å gi foreldrene mulighet til å avgi et tilstrekkelig informert samtykke. Med en forbedret informasjons- og samtykkeprosess, mener NEM at foreldrene må kunne ta stilling til om den belastningen studien eventuelt påfører *dem selv*, er akseptabel. Det som er mest problematisk er at barn, som ikke selv kan ta stilling til deltakelse, må leve med en risikoinformasjon som de ikke selv har bedt om.

NEM diskuterer mulige løsninger for hva som bør gjøres med MIDIA-prosjektet nå. En mulighet er å endre designet fra en åpen til en lukket studie, d.v.s. at det ikke gis tilbakemelding til familien. NEM innser de praktiske, juridiske og forskningsetiske vansker ved slike endringer. Et knapt mindretall mener at prosjektet kan videreføres med nåværende design. Dette krever dispensasjon fra vilkårene i Bioteknologiloven om gentesting av barn. En videreføring forutsetter også flere forbedringer som kan bidra til å redusere mulige psykososiale belastninger for de inkluderte barna i fremtiden og til å sette foreldrene bedre i stand til å vurdere om de vil at barna skal rekrutteres eller ikke. Et flertall i NEM mener at forbedringsmulighetene i det nåvæ-

*Kanskje hun vil være
lykkelig uvitende om sin risiko?*



rende prosjektet ikke er tilstrekkelige til å unngå at barn som inkluderes, kan utsettes for psykososiale belastninger som må anses som langt mer enn «ubetydelige» eller «minimale» og «kortvarige», slik Oviedo-konvensjonen krever. Disse medlemmene mener derfor at prosjektet ikke bør tillates å rekruttere nye barn til studien med det nåværende designet. De mener at samfunnet heller må avstå fra potensiell ny og viktig kunnskap enn å ta sjansen på å utsette enda flere barn som ikke selv kan ta stilling til forskningsdeltagelse for noe som må sies å være mer enn en ubetydelig og kortvarig belastning.

Rådet for legeetikk vedtok å uttale:

Rådet vil for det første gi honnør til dr. Karin Frydenberg for å følge opp reaksjoner fra en familie som hun er fastlege for, med å påpeke viktige etiske betenkeligheter ved MIDIA-prosjektet og for å utfordre Rådet for legeetikk og andre sentrale aktører på dette. Rådet anser at spørsmålet om prediktiv gentesting vil være meget aktuelt i fremtidig forskning om miljømessige årsaker til sykdom. I tillegg til å gjelde MIDIA-prosjektet, har spørsmålet stor prinsipiell betydning.

Rådet ser også FHIs gode intensjoner med prosjektet og de omfattende og vanskelige etiske overveielserne instituttet gjorde før prosjektet ble iverksatt. Rådet merker seg også at FHI hadde de offentlige godkjenninger som ble ansett nødvendige, før prosjektet startet.

Diabetes type 1 er en alvorlig og vanlig sykdom, og forekomsten øker bekymringsfullt, ikke minst blant barn og unge. Det er god grunn til å tro at miljøfaktorer har stor årsaksmessig betydning og at det trengs store prospektive studier for å påvise slike. Det er også lett å se at sannsynligheten for å påvise slike miljøfaktorer øker betraktelig ved å begrense studiene til barn som har en betydelig genetisk disposisjon for sykdommen. Det er også et moment til forsvar for gentesting at studien kan gjennomføres med langt færre barn, d.v.s. at færre barn trenger å belastes, for å oppnå kunnskap.

Rådet vil bare uttale seg om etiske sider ved prosjektet i forhold Etiske regler for leger. Aktuelle bestemmelser er kap I, § 1–2, i den grad deltagelse i prosjektet kan medføre en helsemessig eller psykososial belastning og kap I, § 10, i den grad deltagelse bidrar til å øke medisinsk viten til beste for generasjoner som kommer.

I § 4 sies det at «En lege skal verne om menneskets helse» og «Legen skal hjelpe ... friske til å bevare den (helsen)». Videre: «Legen skal bygge sin gjerning på respekt for grunnleggende menneskerettigheter...». § 2 sier at «Legen skal ivareta den enkelte pasients interesse og integritet. Pasienten skal behandles med barmhjertighet, omsorg og respekt». I § 4 heter det bl.a. «En lege bør etter sin kompetanse bidra til utvikling... av den

medisinske viten». I disse paragrafene ligger det både en forpliktelse til å verne det enkelte menneske og til å bidra til økt kunnskap.

Rådet er enig med NEM i at påvisning av genetisk risiko for diabetes kan medføre en betydelig belastning for foreldre, søsken og kanskje i særlig grad det aktuelle barnet som kanskje må leve med denne viten et langt liv uten noen gang å få diabetes. Det er tvilsomt om en potensiell fordel ved å oppdage sykdommen tidligere eller ved at det skulle gjøres vitenskapelige funn som kan bidra til at sykdommen ikke oppstår hos deltakeren, kan oppveie denne belastningen for den enkelte. Det at barnet ikke selv kan ta stilling til om det ønsker denne kunnskapen, gjør slik forskning særlig problematisk.

Rådet for legeetikk vil ikke avvise at det i visse forskningsmessige spørsmål kan være nødvendig med testing av genetisk risiko hos barn med tilbakemelding om funn til den enkelte familie, men det må være siste utvei for å besvare viktige helse spørsmål. Potensielle prosjekter må da vurderes særlig nøye for å forsikre seg om at balansen mellom nytte for samfunnet og den enkelte mot belastningen for den enkelte familie og barn ikke er urimelig. Slike studier vil uansett kreve omfattende informasjon og rådgivning overfor familier som blir spurt om å delta, for at de skal kunne gi et reelt og fritt informert samtykke på egne og i særlig grad på barnets vegne. Rådet er enig med andre instanser i at informasjonen til familiene i MIDIA-prosjektet har vært mangelfull.

Det er også en stor svakhet at helsepersonell i primærhelsetjenesten, og i særlig grad landets fastleger, har hatt for mangelfull informasjon om MoBa og MIDIA i forkant av studien, og i forhold til den enkelte familie når barnet får påvist økt genetisk risiko for diabetes. Det er ofte fastlegen som først vil måtte møte familiens reaksjoner og dekke behovet for umiddelbar og senere oppfølging. For å ivareta familien på en god måte kreves det konkret og oppdatert kunnskap. FHI bør derfor be familiene om tillatelse til umiddelbart å kontakte fastlegen når de får beskjed om at barnet har risikofaktoren.

I forhold til MIDIA er det et sentralt spørsmål om det er alternative måter å oppnå kunnskapen på. Rådet viser til NEMs utredning som påpeker at det også er alvorlige inn-

vendinger mot at studien gjøres lukket, ikke minst fordi langt flere vil måtte delta, og fordi sjansen for å besvare forskningsspørsmålet kan bli langt dårligere. Selv om det ikke er Rådets oppgave å behandle spørsmål av medisinsk-faglig eller forskningsmetodologisk natur, vil vi allikevel påpeke en mulighet som ikke er nevnt av NEM, FHI eller Shdir, nemlig å begrense rekrutteringen av nyfødte til familier som har en førstegradsslektning med type I diabetes. Dette er familier som allerede er oppmerksom på og må forholde seg til at deres nyfødte barn har økt risiko for å få sykdommen. Det er sannsynlig at de har større mulighet for å forstå implikasjonene ved å delta, bl.a. å akseptere å leve med kunnskapen om at de også har en påvist genetisk disposisjon. Dette er en fremgangsmåte som har støtte i medisinsk-etisk litteratur (1). For å kunne rekruttere et tilstrekkelig antall nyfødte vil det sannsynligvis være nødvendig med internasjonalt samarbeide, men Rådet ser ikke på det som en vesentlig innvending.

Slik MIDIA nå er utformet mener Rådet at det er stor fare for at familien og barnet som får påvist en genetisk disposisjon for diabetes, utsettes for en for stor belastning i forhold til gevinsten for familie, barn eller samfunn og fremtidige generasjoner. Dette kan gjelde belastningen ved å vite, men for barnet dreier det seg også om nokså omfattende blodprøvetaking over mange år. Dette skjer i en alder da mange barn er redde for stikk, noe som bl.a. kan bidra til å skape et vanskelig forhold til foreldrene, fastlegen og annet helsepersonell. Både engstelsen for stikk og det å bli utsatt for gjentatte blodprøvetakinger, samt kunnskapen om risikoen og det å bli minnet om engstelse for diabetes selv ved uskyldige symptomer, kan øke faren for sykeliggjøring av barnet. Dette kan tenkes å få negative helsemessige konsekvenser og slik være i strid med Etiske regler for leger, kap I, § 1-2.

Referanser:

1. Ross LF. Minimizing risks. The ethics of predictive diabetes mellitus screening research in newborns. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157:89-95.

Rådet for legeetikk

(sign)

Trond Markestad
leder

Odvar Bränden

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til: frydrein@online.no