

**Tore Nilstun**, professor, avdelningen för medicinsk etik, Lunds universitet [tore.nilstun@medetik.lu.se](mailto:tore.nilstun@medetik.lu.se)

**Rurik Löfmark**, överläkare, docent, Centrum för bioetik vid Karolinska institutet och Uppsala universitet, Solna [rurik.lofmark@telia.com](mailto:rurik.lofmark@telia.com)

## Forskningsetiska riktlinjer: delvis olika krav i olika typer av studier

**II** Syftet med denna artikel är att synliggöra några av de etiska frågor som aktualiseras i olika typer av forskning samt att visa hur en analys av sådana frågor kan gå till. Vi börjar med klinisk forskning, och därefter diskuterar vi epidemiologiska studier.

### En klinisk studie på utvecklingsstörda barn

Willowbrook State Hospital är en institution för psykiskt utvecklingsstörda barn i Staten Island, New York. Medan det under 1949 fanns endast ca 200 patienter på institutet hade antalet stigit till mer än 6 000 år 1963. Hepatit konstaterades redan 1949. Det smittar bl a via feces, vilket är en viktig kunskap med tanke på att de flesta barn inte kunde sköta sin hygien. På detta institut genomförde dr Krugman och medarbetare fram till 1970 en rad olika försök på dessa barn. I en studie injicerades hepatitinfekterat serum på barn vid inläggningen, men först efter informerat samtycke från föräldrarna. Syftet var att på sikt kunna förebygga sjukdomen. När Krugman ville publicera resultat från studien i *Lancet* förvägrades han detta med hänvisning till att studien var oetisk [1-3].

### Krugmans försvar för försöket

I ett brev till *Lancet* försvarade Krugman sitt försök. Det publicerades i maj 1970. Han betonade att barnen, drygt 750 (av ca 10 000 nyinskrivningar) under perioden 1956–1970, skulle fått liknande infektioner under »naturliga« förhållanden. Barnen fick bättre vård under försöket än på den vanliga avdelningen. De allra flesta barn fick endast subkliniska infektioner med påföljande immunitet. Vidare påpekade han att personal och besökande utsattes för stor risk att smittas och att alla föräldrar hade givit sitt informerade och frivilliga samtycke. Det fanns också goda skäl att tro att studien skulle kunna leda till kunskap som gjorde det möjligt att förebygga hepatit [4].

### Två andra röster i debatten

Flera deltog därefter i debatten, bl a Goldby, som skrev att det var »... indefensible to give potentially dangerous infected material to children, particularly those who were mentally retarded, with or without parental consent, when no benefit to the child could conceivably result« [5].

Angreppet medförde också att några försvar publicerades. I ett av dessa ställs en retorisk fråga: »... is it not proper and ethical to carry out experiments in children, which would apparently incur no greater risk than the children were likely to run by nature, in which the children generally receive better medical care when artificially infected than if they had been naturally infected, and in which the parents as well as the phy-

### Sammanfattat



Forskning kan aktualisera skilda etiska konflikter, vilket illustreras av två slags studier.

I kliniska studier är normalt kravet på individuellt informerat samtycke självklart. I epidemiologiska studier ställs kravet på sådant samtycke mot förväntad nytta.

Det finns olika sätt att identifiera etiska problem och genomföra etiska analyser. Två sätt illustreras. För kliniska studier viktas värderingar, för epidemiologi används analogiargument.

Ett förslag framförs om enhetliga internationella riktlinjer med WHO som huvudman.

### Klinisk forskning



För övriga artiklar i serien se [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)

sician feel that a significant contribution to the future well-being of similar children is likely to result from the studies?» [6].

### En etisk konflikt

Många med oss upplever en etisk konflikt i det aktuella fallet. Vad som mer precist menas med uttrycket »etisk konflikt« kan bäst anges genom att presentera två argument, ett för forskning på barn och ett mot.

- Kunskap om medicinska effekter på barn är viktigt.
- Kunskap kan nås endast genom forskning på barn.
- *Alltså:* Man bör forska på barn.
- Informerat och frivilligt samtycke bör eftersträvas.
- Barn kan inte ge informerat och frivilligt samtycke.
- *Alltså:* Man bör inte forska på barn.

Hur ska denna och liknande konflikter lösas? Det beror bl a

på vilka värden som utgör värdepremisser och hur de bör vägas i det aktuella fallet. Är det medicinsk nytta eller är det rätten till självbestämmande som väger tyngst?

## Val av värdepremisser

Vår uppfattning är att värdepremisserna bör vara acceptabla. Tillsammans bör de utgöra en samling principer som är intellektuellt och känslomässigt tillfredsställande för de personer som är inblandade i eller som påverkas av den situation som analyseras. Principerna bör vara »stabla« – i bemärkelsen att de inte ändras om ytterligare information tillkommer (gamal eller ny) eller på grund av att någon av intressenterna ändrar inställning känslomässigt [7].

Det krävs flera etiska principer för att uppfylla dessa villkor, men för forskningen tycks de tre principerna om nytta (inklusive inte skada), respekt för autonomi och rättvisa oftast vara tillräckliga [8]. Vi har i enlighet med WHO:s rekommendationer [9] reducerat de två principerna beneficens och non-maleficens till en och kallar den nyttoprincipen. Varje enskild princip formuleras nedan och konkretiseras med ett exempel från Helsingforsdeklarationen [10].

Den första är principen om nytta. Den innebär att alla människor är skyldiga att förebygga, undvika och undanröja skada och främja det goda. Att åsamka andra människor skada kan rättfärdigas bara ifall man verkar för andra nyttovärden, som är tillräckligt stora för att väga upp skadan.

»Varje medicinskt forskningsprojekt som omfattar människor skall föregås av en omsorgsfull bedömning av förutsägbara risker och olägenheter i jämförelse med förväntade positiva effekter för deltagaren eller för andra personer« (Helsingforsdeklarationen, B, § 16).

Den andra är principen om respekt för autonomi. Den innebär att alla människor är skyldiga att respektera andras rätt till självbestämmande. De bör ha möjlighet att göra sina egna val och att fatta sina egna beslut. Beroende, sårbara, mottagliga eller känsliga individer har speciellt krav på skydd.

»När en undersökningsdeltagare inte är att anse som beslutskompetent i rättslig mening, på grund av bristande fysisk eller psykisk förmåga eller otillräcklig ålder och mognad, skall samtycke inhämtas från vederbörandes ställföreträdare ... » (Helsingforsdeklarationen, B, § 24).

Den tredje är principen om rättvisa. Den innebär att alla människor är skyldiga att behandla varandra som jämlikar och att inte diskriminera. Den ställer också krav på solidaritet. Beroende och sårbara individer har rätt att få sina medicinska behov tillfredsställda om de inte själva lyckas uppnå detta.

»Sådana personer [som inte är att anse som beslutskompetenta i rättslig mening] får bli föremål för undersökning endast om denna är nödvändig för att främja hälsan hos den grupp de tillhör och om undersökningen inte kan genomföras på beslutskompetenta personer« (Helsingforsdeklarationen, B, § 24).

Nytta, autonomi och rättvisa är tre grundläggande etiska principer som kan ge vägledning i många situationer. De understödjer också sekundära principer eller härledda regler, som t ex sådana som rör förtroende, konfidentialitet, privat enskildhet, sannfärdighet, trohet och ärlighet. Vissa av dessa regler motiveras av en enda princip, medan andra stöds av mer än en.

## Försök till etisk analys

Det finns tre grupper av direkt berörda i detta fall: barnen som blev inlagda på Willowbrook och var med i studien, de som kom med barnen, ofta deras anhöriga, och de som riskerade att smittas med hepatit och – om studien var framgångsrik – skulle kunna vaccineras. Också andra kunde påverkas, t ex de

som deltog i forskningen. Men de är knappast lika viktiga när den etiska analysen ska göras.

Därefter måste handlingsalternativen formuleras. Det första alternativet är att testa nya vacciner på barnen. Men vilka övriga alternativ finns det? Så långt vi kan förstå var det att avstå från att försöka utveckla ett hepatitvaccin. Det senare fungerar därför som ett jämförelsealternativ. Frågan blir då om det var etiskt försvarbart att ta fram ett nytt vaccin mot hepatit på Willowbrook jämfört med inget försök alls?

Vi börjar med de drygt 750 barn som ingick i försöket. I sitt brev till Lancet skriver Krugman att de fick endast subkliniska infektioner och påföljande immunitet. Men detta påstående kan bara göras i efterhand. När studien påbörjades kunde han knappast veta vilka risker barnen utsattes för. Från autonomisynpunkt kan inte barn – och i synnerhet inte dessa – ge sitt informerade samtycke. Krugman betonar att detta har kompensrats genom vikarierande samtycken. Men representerade föräldrarna verkligen sina barns intressen? Skulle föräldrar till barn på daghem ha svarat likadant? Vad gäller rättvisa säger han ingenting. Enligt vår mening är kanske detta det svåraste etiska problemet. Varför just dessa barn och inga andra?

Föräldrarna tog knappast skada, men detta kan vi inte helt säkert veta. Någon uppföljning gjordes oss veterligen inte. De hade alla blivit informerade om studien och kunde fritt välja om deras barn skulle ingå i studien eller gå direkt ut på avdelningen. Under slutet av 1960-talet (då institutet inte längre expanderade) var det dock ett villkor för inläggning att barnet ingick i studien. Något rättviseproblem relaterat till föräldrarna kan vi inte se. Vad gäller de som i framtiden kan utsättas för smitta är det uppenbart att en framgångsrik studie skulle vara till nytta för dem. Ett nytt vaccin skulle förebygga smittöverföring. Vad anser dessa personer? Borde studien genomföras? Vi vet inte. Däremot kan man säga att dessa utgör en sårbar grupp och att kravet på solidaritet därför gör det speciellt viktigt att utveckla ett vaccin.

## New England Journal of Medicine publicerar artikeln

I Helsingforsdeklarationen står att »rapportering av försök som inte är utförda i enlighet med principerna i denna deklaration får inte accepteras för publicering« (Helsingforsdeklarationen, B, § 27).

Med hänvisning till denna paragraf, som har funnits med sedan den första versionen publicerades 1964, skriver Ingelfinger: »Reports of investigations performed unethically are not accepted for publication. Thus, appearance of [a] Willowbrook report in this issue indicates that the study, on balance, is not rated as unethical« [11].

Hur var det möjligt att Lancet refuserade Krugmans artikel med hänvisning till att studien genomförts på ett oetiskt sätt, medan New England Journal of Medicine accepterade? Skälet kan vi endast gissa. Vi tror dock att rättvisefrågor, dvs urval av undersökningsdeltagare, var helt centrala för den första tidskriftens redaktion, medan dessa var underordnade nyttofrågan för den senare.

## Epidemiologins etiska dilemma

En vanlig definition av epidemiologi är att den sysslar med sjukdomars utbredning, orsaker och förlopp. Genom de ofta stora material epidemiologin använder är dess starka sida att kunna påvisa statistiska samband. En artikel i Läkartidningen hade t ex följande titel: »Hälsoeffekter av magnetfält? Stark epidemiologi, men okända mekanismer« [12].

Epidemiologin söker generella samband, men ofta är det endast möjligt att generera, inte testa hypoteser om kausala samband. Vad gäller epidemiologins grundläggande etiska dilemma kan det beskrivas på följande sätt:



FOTO: FORNUM MUSEUM RÖNNSKÄR

Arbetsmiljöstudierna vid Rönnskärsverken är exempel på etiska problem i samband med epidemiologiska studier: samtycke från enskilda eller inte? Bilden visar blygjutning vid Rönnskärsverken, okänt årtal (troligen 1940-tal).

- Epidemiologiska studier kräver tillgång till bl a en stor mängd persondata om enskilda individers hälsostatus.
- Helsingforsdeklarationen kräver individuellt informerat samtycke från dessa individer.
- *Alltså:* Ibland är det (t ex av ekonomiska skäl) inte möjligt att både få tillgång till en stor mängd persondata och få sådant samtycke från alla berörda personer.

Det finns två alternativ. Det första är att respektera kravet på individuellt informerat samtycke, vilket ofta leder till höga kostnader och ett oacceptabelt stort bortfall. Det andra är att inte kontakta undersökningsdeltagarna för individuellt informerat samtycke och därigenom kränka rätten till självbestämmande. Båda alternativen har alltså sina etiska kostnader!

### Studier av arbetsmiljön på ett kopparsmältverk

Gunnar Inghe (1910–1977) var professor i socialmedicin mellan 1944 och 1975 vid Karolinska institutet i Stockholm [13]. Han var huvudman för den första studien av arbetsmiljön på Rönnskärsverken i Skelleftehamn [14]. Då tillstyrkte facket att studien gjordes, men arbetsgivaren vägrade tillträde för forskarna på arbetsplatsen. Det blev alltså ingen skyldighet för de anställda att medverka. Data fick samlas in vid besök i bostaden hos den enskilde. Detta resulterade i ett så stort bortfall att Inghe ansåg resultaten vara ovetenskapliga. Studien publicerades aldrig, och den fick heller ingen effekt på arbetsmiljön.

När företaget under 1970-talet behövde förnyad licens för fortsatt tillverkning krävdes studier av arbetsmiljön. Uppgiften gick till Wall och Taube [15]. Nu accepterade inte bara facket utan också arbetsgivaren att information om de anställda skulle samlas in utan informerat samtycke från den enskilda anställda. Studien omfattade nära 4 000 anställda som hade bidragit med 50 000 årsverken. Data samlades in om varaktighet och typ av arbete, och detta samkördes med data

från dödsorsaksregistret. Studien visade överdödlighet i cancer, och när detta påpekades i rapporten blev resultatet en bättre arbetsmiljö på Rönnskärsverken. De konsekvenser för anställdas hälsa som redovisades i rapporten har sedan varit en viktig inspirationskälla för fortsatta studier [16].

### Ställer Helsingforsdeklarationen för stränga krav?

I den andra studien av Rönnskärsverken fick alltså forskarna tillgång till och samkörde data om enskilda individer utan att de berörda kontaktades. Detta var knappast etiskt försvarbart enligt de krav som ställts på informerat samtycke i Helsingforsdeklarationen. Men det finns också andra riktlinjer gjorda med tanke på epidemiologins speciella etiska dilemma. Sådana riktlinjer är enligt vår uppfattning mer adekvata, exempelvis de som har utarbetats av the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Riktlinjerna

har fått namnet International guidelines for ethical review of epidemiological studies [17]. De sägs bygga på Helsingforsdeklarationen, men samtidigt betonas en viktig skillnad: Deklarationen ska tillämpas på klinisk forskning och handlar därför om enskilda individer, epidemiologi gäller grupper av individer.

Förutom generella etiska principer tillämpade på epidemiologisk forskning tar riktlinjerna upp frågor om informerat samtycke, maximering av nytta, minimering av skada, konfidentialitet och intressekonflikter. Till slut anges hur epidemiologiska projekt bör granskas och bedömas av forsknings-etiska kommittéer. En omarbetning pågår för närvarande inom WHO [18].

Den andra paragrafen i riktlinjerna från 1991 anger fyra möjliga undantag från kravet på informerat samtycke. Dessa innebär att

1. det i praktiken kan vara omöjligt att lokalisera de personer vars data ska användas
2. syftet med studien kan omintetgöras, t ex om beteendet som ska studeras ändras om information ges
3. undersökningspersonerna kan bli oroade i onödan
4. undersökningsdeltagarna informeras om sitt deltagande i studien genom annonsering i offentlig press eller liknande.

Det första undantaget är speciellt aktuellt för de anställda som avlidit eller slutat på Rönnskär. Det skulle t ex vara mycket kostsamt att leta reda på privata adresser till tidigare anställda. Detta gäller i synnerhet om de flyttat till annan ort. Har de avlidit uppkommer en rad praktiska problem. Vem är närstående och hur kan man få tag i dem? Det andra undantaget är knappast aktuellt. Syftet med studien skulle inte omintetgöras. Vad gäller det tredje undantaget är det möjligt att någon anställd skulle känna oro. Det är emellertid inte tillräckligt för att etiskt försvara att inget informerat samtycke skulle inhämtas. Beträffande det fjärde undantaget utgår vi från att de anställda ändå fick information via fack eller arbetsgivare om att studien pågick.

Det är vår förhoppning att framtida epidemiologiska studier, som den av arbetsmiljön på Rönnskärsverken, blir möjliga utan informerat samtycke från den enskilde. Detta är ock-

## II Fakta 1

### Analogiargument vid en jämförelse mellan epidemiologi och journalistik

	Epidemiologi	Journalistik
Syfte	Båda söker kunskap relevant för det öppna samhället	
Offentlig kontroll	Strikta regler, kontroll före	Stor frihet, kontroll efteråt
Informerat samtycke	Stor respekt för privatlivet	Liten respekt för privatlivet
Skydd mot skada	Ingen skada på individer	Skada på individer

så den slutsats som rimligen bör dras om de tre principerna tillämpas. Enligt vår uppfattning väger i detta fall nyttan för framtida anställda klart tyngre än principen om respekt för de nuvarande och tidigare anställdas autonomi.

### Analogiargument

Nu kan det fortfarande vara några läsare som inte är övertygade och som anser att informerat samtycke från den enskilda individen är ett krav som också bör gälla inom epidemiologin. De kan hålla fast vid sin ursprungliga ståndpunkt och försvara tesen att Helsingforsdeklarationen bör vara tillämplig också på denna typ av forskning. Möjligen behövs ytterligare argument för att våra förhoppningar ska bli verklighet.

Vi ska försöka. Tillvägagångssättet innebär att analogier används [19]. Man tar ett annat okontroversiellt fall som exempel, ett fall där mer eller mindre alla är ense om att det är etiskt försvarbart att handla på ett visst sätt. Genom att visa på likheter med det aktuella fallet är det möjligt att övertyga de motsträviga om att även detta handlingssätt är etiskt försvarbart.

Det övergripande syftet är detsamma för både typer av verksamhet, nämligen att slå vakt om det öppna samhällets kunskapsbehov. Kontrollen är klart strängare för epidemiologer. Deras forskning måste etikprövas och godkännas innan data samlas. Journalisters verksamhet, som är reglerad i Tryckfrihetsförordningen, ger dem stor frihet vad gäller tillgång till data och medger endast prövning i efterhand. Vår bedömning är vidare att epidemiologer har långt större respekt för berördas privatliv än journalister. Någon skada tycks inte epidemiologer ha åstadkommit, men vi känner till åtskilliga fall där journalisters verksamhet har fått negativa konsekvenser för den enskilde (Fakta 1).

Konklusionen är att den som vill ha en fri press måste acceptera journalisters möjlighet att få tillgång till data utan informerat samtycke. Enligt vår övertygelse behövs en fri press för att bevara det öppna samhället. Epidemiologer har en roll som liknar journalisters. Alltså bör också epidemiologer ha samma rätt till data som journalister men i övrigt med starkt skydd för individen.

Om de som är kritiska till det föreslagna undantaget från kravet på individuellt samtycke övertygas av denna analogi är allt väl. Det finns emellertid ett problem med detta sätt att argumentera, och det är att valet av analogi mycket väl kan ifrågasättas. Det finns en stark benägenhet att välja den analogi som ger den »önskade« slutsatsen. Om epidemiologi jämförs med klinisk forskning i stället för med journalistik utgör analogin ett argument för individuellt informerat samtycke. De

som tillämpar Helsingforsdeklarationen på epidemiologisk forskning tycks snarare vara övertygad om en sådan likhet med klinisk forskning.

### Ett förslag

Enligt de tankar som här kommit till uttryck behövs riktlinjer för kliniska studier och för epidemiologisk forskning. Det idealiska vore internationell enighet om en gemensam uppsättning riktlinjer. Den borde kunna innehålla en kärna samt tillägg och undantag för olika typer av forskning. Vi har (tillsammans med några andra forskare) föreslagit ett sådant internationellt undantag. Det gäller när forskningsetiska kommittéer bör tillåta användningen av dödsattester [20].

Ansvariga för Helsingforsdeklarationen är World Medical Association (WMA). Men är det tillräckligt att endast läkare står bakom? Enligt vår uppfattning bör i stället WHO vara ansvarig för dessa riktlinjer (eller någon underorganisation, gärna CIOMS). Det skulle kunna ge riktlinjerna auktoritet hos alla berörda.

### Ett tröstens ord

Till sist återstår endast en avslutning. Möjligen kan ett citat från en liten dikt av den danske läkaren Vilhelm Bergsøe (1835–1911) illustrera vårt eget möte med en forskningsetisk kommitté av äldre snitt.

En Dag, da Satan fik i Sind,  
at intet maatte ske,  
da satte han i Verden ind  
den første Komité.

Vi är väl medvetna om att denna dikt kan provocera en del, men nog kan den stämma till eftertanke.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referenser

- Katz J. Experimentation with human beings. New York: Russell Sage Foundation; 1972.
- Levine RJ. Ethics and regulation of clinical research. 2nd ed. New Haven, London: Yale University Press; 1986.
- Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 5th ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2001.
- Krugman S. Experiments at the Willowbrook State School. Lancet 1971;7706:966-7.
- Goldby S. Experiments at the Willowbrook State School. Lancet 1971;7702:749.
- Edsall G. Experiments at Willowbrook. Lancet 1971;7715:95.
- Hallén S. A Socratic approach to morality. Stockholm: Thales; 1995.
- Nilstun T. Forskningsetik i vård och medicin. 2:a uppl. Lund: Studentlitteratur; 1994.
- CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva: CIOMS (WHO); 2002.
- Världsläkarförbundets Helsingforsdeklaration. Etiska principer för medicinsk forskning som omfattar människor. Läkartidningen 2002;99:1214-6.
- Ingelfinger FG. Ethics of experiments on children. N Engl J Med 1973;288:791-2.
- Feychting M, Ahlbom A. Hälsoeffekter av magnetfält? Stark epidemiologi, men okända mekanismer. Läkartidningen 2001;98:5168.
- Nationalencyklopedin. Uppslagsordet »Gunnar Inghe«. Höganäs: Bra Böckers förlag; 1992.
- Inghe G, Bursell A. Rönnskårsundersökningen. Opublicerad (men färdigställd); 1937.
- Wall S, Taube A. Fallet Rönnskär. En epidemiologisk studie av livslängd och dödsorsaksmonster bland smältverksarbetare. Stockholm: Socialdepartementet; 1983. Ds S 1983:5.
- Wall S, Taube A, Sandström A. The Rönnskär case. An epidemiological study of mortality and cancer incidence among Swedish smelter workers. Acta Oncologica 1991;30 Suppl 3.
- CIOMS. International guidelines for ethical review of epidemiological studies. Geneva: CIOMS (WHO); 1991.
- [http://www.cioms.ch/frame\\_current\\_programme.htm](http://www.cioms.ch/frame_current_programme.htm)
- Westrin CG, Nilstun T. The ethics of utilization: a comparison between epidemiology and journalism. BMJ 1994;308:522-3.
- Nilstun T, Cartright C, Löfmark R, Deliens L, Fisher S, van der Heide A, et al (on behalf of the EURELD Consortium). Access to death certificates – what should research ethics committees require for approval? J Epidemiol. In press 2005.



=artikeln är referentgranskad