

Hur får biologiskt material användas?

Ny lagstiftning om biobanker i Finland

Hur tillvaratagande, lagring och forskningsanvändning av biologiskt material bör gå till är en fråga med många bottenar. I Finland har man nyligen stiftat två lagar om biobanker. Där regleras bl a att man under specifika förutsättningar får använda prov från biobank för annat ändamål än det som varit syftet vid insamlingen. Resultat av analyser är hemliga och får inte lämnas ut.

JOAKIM DILLNER
universitetslektor
i molekylär epidemiologi,
avdelningen för medicinsk mikrobiologi,
Universitetssjukhuset MAS, Malmö;
under 1996–1999 gästprofessor
vid Folkhälsoinstitutet i Finland
(joakim.dillner@mikrobiol.mas.lu.se)

■ Med begreppet »biobank« avses arkiv innehållande biologiskt material. Efterleden »bank« syftar till att arkivet har en betydande storlek; vanligen klassas arkiv innehållande prov från mindre än 10 000 personer inte som biobank.

Klarläggande av etiologi till folksjukdomar som t ex cancer, autoimmuna sjukdomar och hjärt-kärlsjukdomar kräver analys av både genetiska och miljömässiga riskfaktorer. De miljömässiga exponeringarna har ofta ägt rum många decennier innan sjukdomen bryter ut och kan oftast studeras endast om mycket gamla biologiska prov från patienter som senare utvecklar sjukdom finns tillgängliga.

På ett flertal håll i Sverige finns biologiska prov arkiverade sedan upp till 40 år tillbaka, men oftast på ett sådant sätt att tillgänglighet för forskning i praktiken inte föreligger, och arkiven löper påtaglig risk att förfaras. Den oklara legala situationen angående forskningsanvändning av arkiven har otvivelaktigt bidragit till att denna för Norden unika forskningsresurs inte har utnyttjats och dokumenterats optimalt.

Den biobanksbaserade kohortstudien

I kohortstudier insamlas all information först från initialt friska individer. Därefter jämförs information avseende de som blivit sjuka och de som förblivit friska efter ett antal års uppföljningstid.

Inom epidemiologisk forskning är s k urvalsförvillelse, »selection bias«, en av de främsta felkällorna. I forskning av ty-

pen fall-kontrollstudie är det ett mycket vanligt fel att de personer som väljer att inte delta i studierna, har avlidit eller av andra skäl inte kan kontaktas systematiskt skiljer sig från de personer som kan inkluderas i studierna. Om inte ett mycket högt deltagande kan uppnås är denna typ av studie ofta vilseledande. Det finns därför en mycket stark trend att gå ifrån fall-kontrollstudien till förmån för kohortstudien. I kohortstudiens design ingår att information redan finns insamlad från alla personer i studien, varför urvalsförvillelser inte förekommer.

I den biobanksbaserade kohortstudien insamlas proven vid studiens start, men analyserna av proven utförs vanligen först efter det att ett tillräckligt stort antal individer i kohorten har utvecklat sjukdom. Eftersom analyserna baseras på gamla prov tagna från friska personer är denna studiedesign principiellt likvärdig den som gäller kohortstudier, där även analyser utförs vid studiens start.

Vid etiska ställningstaganden har det under de senaste decennierna lagts allt större vikt vid att forskning måste vara meningsfull för att vara etiskt godtagbar. Meningslös och/eller vilseledande forskning är oetisk, även om den inte innebär någon fara för patienten eller dennes integritet. Ett tydligt tecken härpå är att det numera är ett absolut etiskt krav att alla studier skall ha tillräcklig statistisk kraft för att kunna ge svar på frågeställningen.

Individuellt medgivande?

Principen om individuellt medgivande, »informed consent«, även kallat »opt-in«, är baserad på en av hörnstenarna i Helsingforsdeklarationen, patienters rätt att slippa delta i forskning. Emellertid kommer vid biobanksbaserad forskning principen om individens autonomitet i konflikt dels med principen om att inte orsaka skada, dels med principen

om mesta möjliga nytta. Biobanksbaserade epidemiologiska studier är oftast baserade på prov från ett mycket stort antal individer, och oftast är de prov som man avser att analysera mycket gamla. Det kan därför innebära oöverstigliga problem att kontakta de personer från vilka prov finns lagrade. I synnerhet bland de personer som blivit sjuka, »fallen«, är personerna ofta inte längre i livet. Svåra problem med urvalsförvillelser på grund av selektiva bortfall, som kan vara olika för fall och kontroller, gör det i princip oetiskt att genomföra forskningen på detta sätt, eftersom osäkra och/eller vilseledande resultat är det förväntade resultatet.

Att ta personernas tid i anspråk och i brev eller telefonsamtal inducera oro beträffande biobanksbaserad forskning är också störande för de kontaktade personerna. I synnerhet när det gäller etiologisk forskning som inkluderar patienter som överlevt cancer blir denna påminnelse ett påtagligt problem, som måste beaktas i den etiska avvägningen.

Ytterligare ett problem är risken för integritetsintrång. Det största problemet är vanligen inte den information som studien kan er hålla (det rör sig oftast om för den enskilde betydelselös information), utan det faktum att sekretessen kring sjukdomsdiagnosen riskeras. När man skall begära tillstånd från enskilda patienter måste ganska många »utomstående« personer engageras, t ex för utskick av brev och/eller telefonsamtal, kommunikationer som förstås måste ställas till namngivna individer.

Vid integritetsskyddad biobanksbaserad forskning förekommer aldrig namn. Personnummer används för registerlänknings, namn nämns aldrig och prov kodas och analyseras helt avidentifierade.

Förmodat samtycke

Av olika alternativ till individuellt medgivande föredrar vi den s k »opt-out«-principen (förmodat samtycke, »presumed consent«), vilken innebär att en biobanksbaserad studie offentliggörs med presskonferens och/eller annonsering, varefter personer som inte vill att deras arkiverade prov skall få användas kan kontakta studieledarna och exkluderas ur studiebasen. Vi har använt princi-

pen i ett flertal studier under de senaste sex åren.

Det stora problemet med studiedesign av typen »opt-out«, där individuellt medgivande inte efterfrågas, är huruvida analysresultaten skall återföras till individen. Integritetsskyddade, avidentificerade studier där resultat publiceras i aggregerad form i tabeller är föga kontroversiella, men återförande till en enskild individ av information från analyser som individen aldrig tillfrågats om är ett betydande integritetsbrott.

I normalfallet sker ingen sådan återföring, men hypotetiska exempel där analysresultaten kan innehålla resultat som skulle kunna vara av avgörande betydelse för patientens framtida hälsa kan konstrueras. En svår etisk avvägning mellan integritetsintrånget då koden bryts och informationen återförs å ena sidan och underlåtenhet att delge information som kan befrämja hälsa å andra sidan kan bli följden.

Vad säger de finländska lagarna?

Lag nr 101/2001, §20 »Ändrat användningsändamål för vävnadsprov«, trädde i kraft den 1 september 2001. Flertalet av paragraferna i Lag nr 101/2001 rör användning av organ och vävnader i transplantationssyfte.

Lagen skiljer på begreppen vävnader och vävnadsprov. Beträffande vävnadsprov stadgas dels i §24, där det står att social- och hälsoministeriet vid behov kan meddela föreskrifter om hur vävnadsprov skall tas och arkiveras, dels i §20 om ändrat användningsändamål för vävnadsprov:

Vävnadsprov som har tagits för behandling eller diagnostisering av sjukdom får med patientens samtycke överlätas och användas för medicinsk forskning ... Rättsskyddscentralen för Hälsovården kan dock tillåta att vävnadsprov som tagits för behandling eller diagnostisering av sjukdom eller utredande av dödsorsak får överlätas eller användas om antalet prov, deras ålder eller någon annan orsak gör det omöjligt att inhämta patientens samtycke eller om personen har avlidit.

Vävnadsprov som har tagits för behandling eller diagnostisering av sjukdom eller medicinsk forskning får överlätas och användas för klarläggande av ärfvligheten hos en sjukdom ... endast under förutsättning att den från vilket provet har tagits ger sitt samtycke därtill ... Om personen har avlidit ... bestämmer den verksamhetsenhet ... för vars verksamhet vävnadsprovet har tagits om provet får överlätas, om den avlidne inte under sin livstid förbjudit detta.

Vävnadsprov som har tagits för behandling eller diagnostisering av sjuk-

dom eller utredande av dödsorsak får överlätas och användas för medicinsk forskning och undervisning med tillstånd av den verksamhetsenhet för ... vars verksamhet provet har tagits, om personuppgifter inte behandlas vid överlåtelsen eller användningen av proven.

Lag 327/2001, §1a angående Folkhälsoinstitutet i Finland, trädde i kraft den 1 maj 2001:

Folkhälsoinstitutet får samla in och behandla uppgifter om ... förhållanden och faktorer i miljön, sjukdomar och deras riskfaktorer samt om annat som inverkar på förebyggande av sjukdomar och främjande av hälsa. Institutet får också samla in och behandla blodprov och andra vävnadsprov som behövs för de uppgifter som avses ovan.

... För forskningsverksamhet ... får Folkhälsoinstitutet dessutom lagra och använda uppgifter och prov som har samlats in i samband med screeningundersökningar under graviditet.

Ur personregister som avses ovan i denna paragraf får inte lämnas ut uppgifter som kan hänföras till viss person.

Lagarna är intressanta på flera sätt. I 101/2001 slås fast att »informed consent« är det normala förfarandet vid klinisk medicinsk forskning på vävnadsprov. Vid biobanksbaserad epidemiologisk forskning är det däremot normalt att antalet prov är mycket stort, och att proven har tagits för länge sedan, varför undantag från principen om »informed consent« kan göras efter vederbörligt tillstånd. Principen om att storskaliga epidemiologiska studier måste kunna genomföras på ett giltigt sätt för att vara etiska kan därmed samsas med autonomiprincipen när det gäller mindre studier i närmare anslutning till patienten, och med en reglerad kontroll över vilken forskning som genomförs utan »informed consent«.

Paragrafen om att klinikchefs tillstånd räcker om proven lämnas ut eller används utan personuppgifter är också intressant, eftersom den avsevärt förklarar den typ av forskning där forskaren inte behöver ha kännedom om individuell identitet eller individuella personuppgifter för att kunna utföra forskningen.

Världens största biobank

Lag 327 beträffande Folkhälsoinstitutet ger detta institut befogenheter att inrätta och använda biobanker utan individuell »informed consent«. En särskild paragraf ger tillstånd att använda arkiverade prov från screeningundersökning under graviditet. Serologisk screening av im-

munitet mot rubella, HIV, syfilis och hepatit B är i Finland centraliserad till ett enda laboratorium, Folkhälsoinstitutets i Finland viruslaboratorium i Uleåborg. Deras provarkiv är, såvitt känt, världens största biobank med ca 1,2 miljoner prov. Biobanken har stått för ett flertal av de mest kända folkhälsorelevanta arbetena inom molekylär epidemiologi, som t ex betydelsen av folatnivå för neuralrörsdefekt, autoantikroppar vid diabetes och virusinfektioner vid olika cancerformer.

Motsvarande screening vid graviditet görs också i Sverige, och de olika viruslaboratorierna i Sverige har likaledes ansevliga provarkiv härrörande från serologisk screening under graviditet.

Fenylyktonuri(PKU)-screening görs inte i Finland.

Regel utan undantag

Paragrafen om att uppgifter avseende enskild individ inte får lämnas ut är intressant, eftersom den helt saknar undantag. Som beröfts i introduktionen är frågan om återförande av information till den enskilde individen den främsta etiska stötestenen vid avgörandet av huruvida individuellt samtycke skall krävas eller ej. Det finns i lagen inget undantag som medger utlämning av uppgifter om enskild individ oavsett om den informationen skulle kunna vara viktig för den enskilde individens hälsa, förebyggande av samhällsfarlig smitta eller dylikt.

I konsekvens därmed finns heller inget krav på individuellt informerat samtycke. En konsekvens av lagstiftningen blir att forskarens etiska val, då han står i begrepp att utföra studier där analyser kan avslöja för den enskilde viktig information, inte har information till den enskilde som en möjlighet. Det etiska valet står då mellan att inte informera eller att inte forska. Det är sannolikt att vinsterna avseende förenkling och förbättrad kvalitet på epidemiologisk folkhälsorelevant forskning med detta förfarande överväger i jämförelse med den tänkbara nackdelen att vissa studier ej kan genomföras av etiska skäl.

I Sverige utförs många av de uppgifter som utförs av Folkhälsoinstitutet i Finland (t ex screeningverksamheterna, smittskyddet, folkhälsorelevant grundforskning) av många olika aktörer, varför förutsättningarna för en biobankslagstiftning liknande den i Finland inte föreligger här. Den finska lagstiftningen ger dock ett mycket belysande exempel på en lösning av de svåra frågor som utformningen av riktlinjer för den biobanksbaserade forskningen ställer.

De finska lagtexterna finns att läsa på www.finlex.fi •