

Utlevering av diagnostisk materiale til forskning

Helseforskningsloven stiller krav til internkontrollsystem for medisinsk og helsefaglig forskning. Vi beskriver erfaringer med etablering og bruk av et slikt system for utlevering av humant diagnostisk materiale til forskningsprosjekter. Vår erfaring er at det ved systematisk gjennomgang av prosjektdokumentasjon i mange tilfeller avdekkes feil eller mangler.

Roger Bjugn
rogju@ous-hf.no
Bettina Casati

Helseforskningsloven (lov om medisinsk og helsefaglig forskning), som ble vedtatt av Stortinget i mai 2008, inneholder et eget kapittel om krav til organisering og utøvelse av medisinsk og helsefaglig forskning. I § 6 heter det blant annet at det skal føres internkontroll tilpasset virksomhetens størrelse, egenart, aktiviteter og risikoforhold (1). Hva dette medfører, er beskrevet i en egen forskrift (2) med utdypende merknader (3). Både disse dokumentene og den underliggende offentlige utredningen *God forskning – bedre helse* fra 2005 (4) fokuserer på det ansvaret som den forskningsansvarlige organisasjonen og prosjektlederen har.

Når det gjelder bruk av humant vev til forskning, vil man i mange tilfeller benytte materiale som er tatt ut i forbindelse med ordinær diagnostikk. Slikt diagnostisk vevsmateriale undersøkes og lagres ved patologiavdelinger. De største samlingene av humant vev finnes således i diagnostiske biobanker ved disse avdelingene (5).

Forskning på slikt humant vev kan inndeles i to kategorier:

- Retrospektive studier, der man sammenholder kliniske oppfølgingsdata og/eller registerdata med resultater av nye undersøkelser av tidligere innsamlet vev.
- Prospektive studier, der man også innhenter kliniske oppfølgingsdata.

Det er ikke sikkert at den organisasjonen som oppbevarer det diagnostiske vevsmaterialet, selv deltar i forskningsprosjekter som ønsker å benytte det. Prosjektleder kan være ansatt i en annen organisasjon, men ønsker tilgang til materiale som befinner seg i ulike patologiavdelinger. Spørsmålet blir da hvilke internkontrollsystemer avdelinger som utleverer diagnostisk biologisk materiale til andres forskningsprosjekter, bør ha. I denne artikkelen beskriver vi pro-

sessen og erfaringene knyttet til etablering og utøvelse av et slikt internkontrollsystem ved Avdeling for patologi, Akershus universitetssykehus.

Forsvarlighet og tillatelser

Etter at helseforskningsloven trådte i kraft sommeren 2009, ønsket avdelingen å utarbeide praktiske retningslinjer for utlevering av diagnostisk materiale til forskningsprosjekter. Man ble enig om at anerkjente prinsipper for kvalitetsforbedring skulle legges til grunn for arbeidet (6), og at retningslinjene burde bli en del av avdelingens internkontrollsystem. Det ble utarbeidet forslag til mandat for forskningsutvalg og biobankkoordinator. Sistnevnte skulle blant annet vurdere forespørslene før forskningsutvalget behandlet dem. Etter at avdelingsleder hadde godkjent forslaget til mandat, ble dette lagt inn i avdelingens elektroniske kvalitetshåndbok. Fra september 2010 har alle forespørsler om utlevering av diagnostisk materiale blitt vurdert ut fra disse retningslinjene. Siden rutinene var nye, ble det lagt opp til systematisk evaluering og foretatt eventuelle nødvendige endringer. Tidslinjen for prosessen fra oktober 2009 til februar 2013 er illustrert i figur 1.

Når det gjaldt spørsmålet om hva som faktisk skal vurderes ved forespørsler, identifiserte man to sentrale forhold: Er utlevering av det diagnostiske materialet forsvarlig? Har den som har bedt om materiale de nødvendige tillatelser?

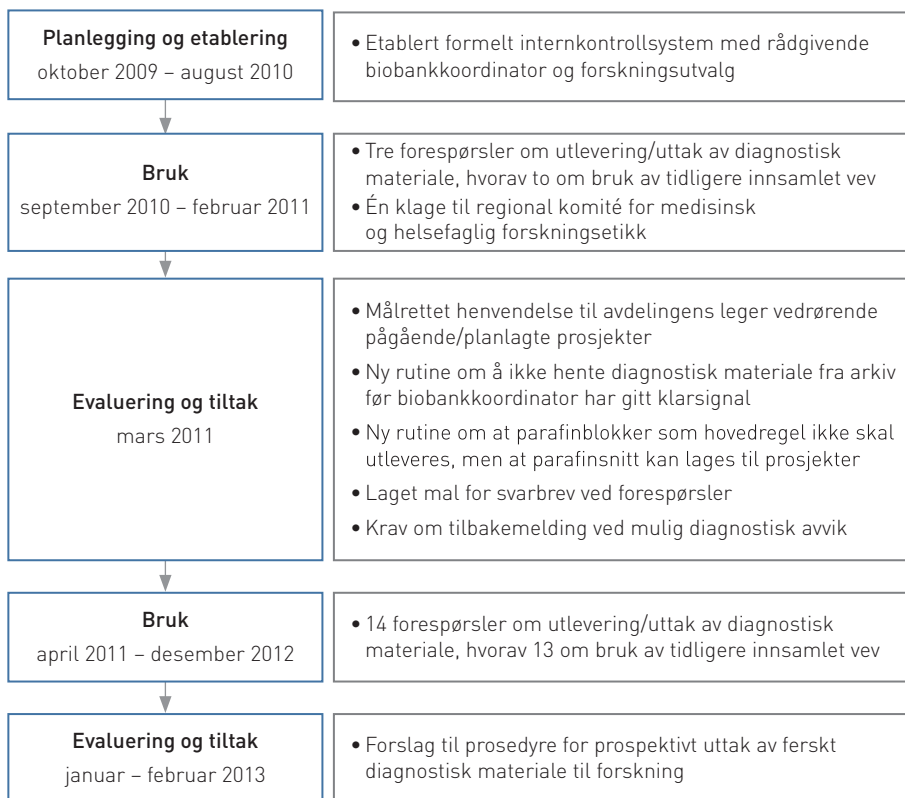
Ved spørsmål om utlevering av materiale skal det blant annet legges vekt på om tilgangen vil gjøre det umulig eller vesentlig vanskeligere for avdelingen å ivareta lovpålagte plikter for oppbevaring og behandling av materialet samt å ivareta interessene til materialets giver (7). Vi mener at patologiavdelingens primære oppgave er å yte adekvat helsehjelp. En generell regel bør da være at utlevering av diagnostisk materiale ikke skal komme i konflikt med pågående eller fremtidig diagnostikk. Dette er i samsvar med retningslinjer utarbeidet av International Society for Biological and Envi-

ronmental Repositories (8). I praksis betyr det at materiale ikke bør tas ut og/eller utleveres til forskningsprosjekter i de tilfeller der slikt uttak kan hindre ordinær diagnostikk eller der det er minimalt med relevant diagnostisk materiale igjen.

Kommisjonen som gransket Sudbø-saken, rettet kritikk mot flere organisasjoner fordi de hadde utlevert humant biologisk materiale og data til forskningsprosjekter uten å ha forsikret seg om at det forelå nødvendige tillatelser (9). Vår vurdering var derfor at den som ber om tilgang til diagnostisk materiale, må fremlegge kopi av godkjenning fra regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), prosjektprotokoll samt kopi av samtykkeskjemaet fra prosjektdeltakerne for inklusjon i studien.

Nye funn i gammelt materiale

I løpet av de første fem månedene mottok avdelingen tre forespørsler om utlevering. I én sak hadde en av avdelingens ansatte gitt klarsignal for deltakelse i et prosjekt med prospektivt uttak av vev uten at forespørselen var blitt vurdert av biobankkoordinator og forskningsutvalg. Ved gjennomgang av relevante dokumenter i ettertid ble alle formalia vurdert som tilfredsstillende. I en annen sak viste det seg at prosjektet ikke hadde nødvendige godkjenninger, og materialet ble derfor initialt ikke utlevert. Ett år senere forelå nødvendige tillatelser, og materialet ble utlevert. I en tredje sak skulle man lage nye vevssnitt som patologer skulle granske for å sikre ensartede inklusjonskriterier. I slike tilfeller kan det komme frem nye funn som er klinisk relevante, men verken i protokoll eller REK-godkjenning diskuterte man denne problemstillingen. Ved gjennomgang av samtykket fant avdelingen også formuleringer som man mente feilaktig avgrenset prosjektdeltakernes rettigheter. Disse forholdene ble påpekt i skriftlig tilbakemelding til prosjektledelsen. Etter flere meningsutvekslinger ble avdelingen innklaget til REK. I svarbrevet bekreftet komiteen at det var en



Figur 1 De ulike fasene knyttet til etablering, evaluering og revidering av internkontrollsystem for utlevering av diagnostisk humant vevsmateriale til forskning ved Avdeling for patologi, Akershus universitetssykehus

feil i samtykket, og det måtte derfor sendes ut ny informasjon til alle prosjektdeltakerne. Videre skrev komiteen at en godkjenning ikke betyr at organisasjoner har plikt til å utlevere materiale. Etter mottak av revidert informasjons- og samtykkeskriv utleverte avdelingen materiale til prosjektet.

I mars 2011 gjennomførte man den første evalueringen og basert på erfaringene fra første halvår ble det iverksatt både formelle og praktiske tiltak (fig 1). Avdelingen krever nå blant annet tilbakemelding om funn som kan ha klinisk betydning for aktuelle prosjektdeltakere (10).

Manglende dokumentasjon

Fra april 2011 til desember 2012 mottok avdelingen 14 forespørslers om utlevering av materiale. I fem av sakene fikk man ikke nødvendig prosjektdokumentasjon, selv etter purring. Videre sa avdelingen nei til utlevering av materiale til ett prosjekt fordi ressursbruken knyttet til dette var for stor. I to saker sa man nei fordi det ønskede materialet enten var innsamlet utenfor den tidsperioden protokollen anga, eller fordi protokollen ikke omtalte materiale innsamlet ved Akershus universitetssykehus. I en fjerde sak sa avdelingen initialt nei fordi forespørselen omfattet en annen type

materiale enn det protokollen beskrev. Etter endringsmelding til REK med påfølgende godkjenning ble materiale utlevert. I en femte sak har det skjedd så mange endringer i prosjektet fra opprinnelig godkjenning at avdelingen fremdeles vurderer saken. I de fire siste sakene sa man ja til utlevering av materiale uten anmerkninger.

I januar 2013 ble den andre evalueringen gjennomført. Med bakgrunn i flere uformelle henvendelser om prospektivt uttak av ferskt materiale til forskningsprosjekter fra diagnostisk vevsmateriale ble det laget utkast til prosedyre.

Diskusjon

Helseforskningsloven pålegger Statens helsetilsyn å føre tilsyn med medisinsk og helsefaglig forskning og forvaltningen av forskningsbiobanker. I 2012 gjennomførte derfor tilsynet en vurdering av sårbarheten i slik forskning (11). I rapporten fra Statens helsetilsyn heter det blant annet: «Risiko-vurderingen avdekket ikke stor risiko for at forskningsdeltakere skal påføres alvorlig fysisk helseskade i Norge. Risikoen er i større grad knyttet til uforvarlig forvaltning av helseopplysninger og biologisk materiale, med påfølgende integritetskrenkninger for forskningsdeltakeren.»

I perioden fra oktober 2010 til desember 2012 mottok avdelingen 17 henvendelser om utlevering/uttak av diagnostisk biobankmateriale til forskningsprosjekter. I fem av sakene manglet nødvendig prosjektdokumentasjon. I fem av de resterende 12 sakene ble det funnet vesentlige feil eller mangler, og i ytterligere én hadde det skjedd så mange endringer i prosjektet at man ikke kunne foreta en reell vurdering. Ikke i noen av prosjektene hadde prosjektleder eller REK vurdert hvordan man håndterer nye funn av mulig klinisk betydning som fremkommer ved regranskning eller ved nye undersøkelser av det diagnostiske materialet. Hvis man tar nye snitt fra parafinblokker der det ved initial diagnostisk undersøkelse ble påvist grov dysplasi, kan det for eksempel fremkomme invasiv kreft. Etter vår vurdering må slike problemstillinger håndteres på en åpen og forutsigbar måte, slik at prosjektdeltakernes interesser ivaretas (10). Prosjektleder bør eksplisitt diskutere problemstillingen i prosjektprotokoll og i søknadskjema til REK. Komiteen bør tilsvarende omtale dette i sine vedtaksbrev.

Kvalitetsforbedring er en kontinuerlig prosess der systematisk evaluering skal medføre eventuelle justeringer av prosedyrer. Ved første revisjon ble det utover formelle administrative tiltak også iverksatt mer måltrettet informasjonsarbeid mot avdelingens leger, ettersom mange av disse er i kontakt med både interne og eksterne forskningsmiljøer. Ved andre revisjon ble det i større grad fokusert på rutiner knyttet til prospektivt uttak av vev til forskning. Når det gjelder selve saksbehandlingen, har det, sett fra biobankkoordinators side, vært en fordel at rutinene er en del av et internkontrollsystem godkjent av avdelingsleder. I situasjoner med til dels kraftige meningsutvekslinger med forskere som fraba seg innblanding i prosjektene, var det hensiktsmessig å kunne henvise til internkontrollsystemet. Våre erfaringer er at svært få prosjektledere kontaktet de patologiavdellingene de planla å få materiale fra, før de utarbeidet prosjektprotokoll og oversendte den til REK.

Når prosjektleder har fått tilbakemelding om behov for endringer knyttet til innsamling og bruk av det biologiske materialet, har det noen ganger medført krav om inn-sending av endringsmelding til REK. I den andre revisjonen av internkontrollsystemet var oppmerksomheten derfor rettet mot å veilede prosjektledere i planleggingsfasen, slik at protokollen knyttet til innsamling og bruk av diagnostisk materiale blir realistisk og i samsvar med avdelingens driftsrutiner.

Etableringen av det beskrevne internkon-

trollsystemet har vært ressurskrevende og til tider konfliktfylt. Etter vår vurdering har imidlertid en slik etablering vært organisatorisk nødvendig. Internkontrollsystemet har hevet kvaliteten på avdelingens rutiner samt gjort de kravene avdelingene stiller til forespørsler, mer forutsigbare. Vi tror også at prosjektlederne, i det minste i noen tilfeller, har fått tilbakemeldinger som har hevet kvaliteten på prosjektene.

Bettina Casati (f. 1968)

er spesialist i patologi. Hun er overlege og biobankkoordinator ved Avdeling for patologi, Akershus universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Roger Bjugn (f. 1961)

er dr.med. og spesialist i patologi. Han er spesialrådgiver ved Avdeling for forskningsadministrasjon og biobank, Oslo universitetssykehus og arbeider med forskningsrelaterte problemstillinger. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. LOV 2008-06-20 nr. 44: Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven). www.lovdato.no/all/hl-20080620-044.html (18.6.2013).
2. FOR-2009-07-01-955: Forskrift om organisering av medisinsk og helsefaglig forskning. www.lovdato.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20090701-0955.html (18.6.2013).
3. Helse- og omsorgsdepartementet. Merknader til de enkelte bestemmelsene i forskrift om organisering av medisinsk og helsefaglig forskning. www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/lover_regler/forskrifter/2009/helseforskningsloven.html?id=570542 (18.6.2013).
4. Norges offentlige utredninger. God forskning – bedre helse. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning, som involverer mennesker, humant biologisk materiale og helseopplysninger (helseforskningsloven). NOU 2005: 1. www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/nouer/2005/nou-2005-01.html?id=389605 (18.6.2013).
5. Norges offentlige utredninger. Biobanker – Innhentning, oppbevaring, bruk og destruksjon av humant biologisk materiale. NOU 2001: 19. www.regjeringen.no/Rpub/NOU/20012001/019/PDFA/NOU200120010019000DDDPDFA.pdf (18.6.2013).
6. Helsetilsynet. Nasjonal strategi for kvalitetsutvikling i helsetjenesten. Oslo: Statens helsetilsyn, 2002: 9–11. www.helsetilsynet.no/upload/Publikasjoner/Rapporter2002/nasjonal_strategi_kvalitetsutvikling_helsetjenesten_rapport_052002.pdf (18.6.2013).
7. LOV 2003-02-21 nr. 12: Lov om behandlingsbiobanker (behandlingsbiobankloven). §15. www.lovdato.no/all/hl-20030221-012.html (18.6.2013).
8. Best practices for repositories: collection, storage, retrieval, and distribution of biological materials for research. Biopreserv Biobank 2012; 10: L2.300 Protection from Research Risks. <http://c.yimcdn.com/sites/www.isber.org/resource/resmgr/Files/2012ISBERBestPractices3rdedi.pdf> (18.6.2013).
9. Ekbom A, Helgesen GEM, Lunde T et al. Rapport fra granskingskomisjon oppnevnt av Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF og Universitetet i Oslo 18. januar 2006. Oslo: Universitetet i Oslo, 2006: 120.
10. Bjugn R, Casati B. Retrospective review of diagnostic histopathology samples in research projects: transparency should be the practice with respect to diagnostic discordance. J Clin Pathol 2012; 65: 1043–4.
11. Helsetilsynet. Vurdering av sårbarheten i medisinsk og helsefaglig forskning. www.helsetilsynet.no/upload/Publikasjoner/Internserien/vurdering_saarbarhet_forskning11_2012.pdf (18.6.2013).

Mottatt 8.4. 2013, første revisjon innsendt 5.6. 2013, godkjent 18.6. 2013. Medisinsk redaktør Siri Lunde Strømme.



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no