

# Forskningsfunn med kliniske implikasjoner

**BAKGRUNN** Medisinsk og helsefaglig forskning kan gi funn med direkte klinisk betydning for prosjektdeltakere. Europarådet har uttrykt at informasjon om slike funn skal tilbys deltakere og at søknader til etiske komiteer skal inneholde planer for håndtering. Hensikten med studien var å undersøke hvordan håndtering av slike funn var beskrevet i forskningsprosjekt forhåndsgodkjent av en regional komité for medisinsk og helsefaglig forsknings-etikk (REK).

**MATERIALE OG METODE** Forskningsprosjekt tilknyttet Oslo universitetssykehus og med oppstart i 2011 ble identifisert i databasen til regional etisk komité. Kopi av søknadsskjema til komiteen, prosjektprotokoll, deltakerinformasjon/samtykkeskriv og godkjenningsvedtak ble gjennomgått med henblikk på informasjon om håndtering av funn med mulige kliniske implikasjoner.

**RESULTATER** Av 87 prosjekter som ble funnet i databasen ble 70 inkludert i studien. 57 studier innebar direkte interaksjon med mennesker, hvorav 45 med planlagt bruk av biologisk materiale. I 21 studier var håndtering av funn med mulige kliniske implikasjoner beskrevet i ett eller flere av dokumentene. I alle disse prosjektene var det søker selv som hadde omtalt temaet i sin første søknad.

**FORTOLKNING** Fravær av skriftlig informasjon om håndtering av forskningsfunn med mulige kliniske implikasjoner er ikke i samsvar med Europarådets anbefalinger. Ved å innføre en egen rubrikk for dette i skjemaet som skal oversendes regional etisk komité ved søknad om forhåndsgodkjenning vil man bedre kunne vurdere problemstillingen.

I forskningsprosjekter som involverer mennesker kan man få både tilsiktede (innenfor studiens primære formål) og utilsiktede funn (utenfor studiens primære formål). Den kliniske implikasjonen av begge typer funn varierer fra betydningsløs til mulig livredende for prosjektdeltakeren. Flere forfattere har diskutert hvordan slike funn skal håndteres, inkludert prosjektdeltakeres (1) og forskeres (2) synspunkter, samt ulike etiske og juridiske aspekter (3–6). Selv om problemstillingen har relevans for alle områder av klinisk forskning, har debatten hovedsakelig vært rettet mot genetiske (3, 4, 7–9) og bildediagnostiske (5, 10) studier. Det er ingen konsensus om hvordan problemstillingen skal håndteres, men det er blitt foreslått at informasjon om slike funn kan/skal tilbys prosjektdeltakere, forutsatt at funnet er pålitelig, at funnet er relatert til en alvorlig lidelse og at det foreligger et behandlingstilbud (3, 4, 11).

I 2005 framla Europarådet en tilleggsprotokoll om biomedisinsk forskning til biomedisinkonvensjonen. Protokollen gir utførlige regler om biomedisinsk forskning og inneholder et eksplisitt omsorgsprinsipp («duty of care») (12): «If research gives rise to information of relevance to the current or future health or quality of life of research participants, this information must be offered to them. That shall be done within a framework of healthcare or counseling». Norge har undertegnet protokollen, og den ble brukt som underlagsmateriale da helseforsknings-

loven ble utarbeidet (13). Selv om Norge ennå ikke har ratifisert protokollen og omsorgsprinsippet ikke ble eksplisitt omtalt i forarbeidene til helseforskningsloven, er det rimelig å legge til grunn at dette prinsippet bør være retningsgivende for norsk praksis.

God forvaltningsskikk medfører et generelt krav om dokumentasjon og sporbarhet, noe som tilsier skriftlighet. Erfaringer med etablering av et internkontrollsystem for utlevering av diagnostisk materiale til forskning viste at prosjektdokumentene ofte manglet informasjon om hvordan nye klinisk relevante funn var planlagt håndtert (14, 15). Denne undersøkelsen ble gjennomført for å undersøke hvordan håndtering av funn med kliniske implikasjoner (både tilsiktede og utilsiktede) generelt dokumenteres i forskningsprosjekt forhåndsgodkjent av en regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk.

## Materiale og metode

Alle komitégodkjente forskningsprosjekter administrativt tilknyttet Oslo universitetssykehus og med oppstart i 2011 ble identifisert i den offentlige databasen til regional etisk komité (16) i juni 2012. Normalt vil søknad til komiteen omfatte søknadsskjema, prosjektprotokoll og deltakerinformasjon/samtykkeskriv. Kopi av disse dokumentene samt godkjenningsvedtak fra komiteen ble derfor søkt på i sykehusets forskningsadministrative informasjonssystem. I tilfeller der et eller flere dokumenter manglet, ble det

**Roger Bjugn\***

*rogju@ous-hf.no*

Avdeling for forskningsadministrasjon og biobank  
Oslo universitetssykehus

\* Nåværende adresse:

Avdeling for patologi  
Oslo universitetssykehus



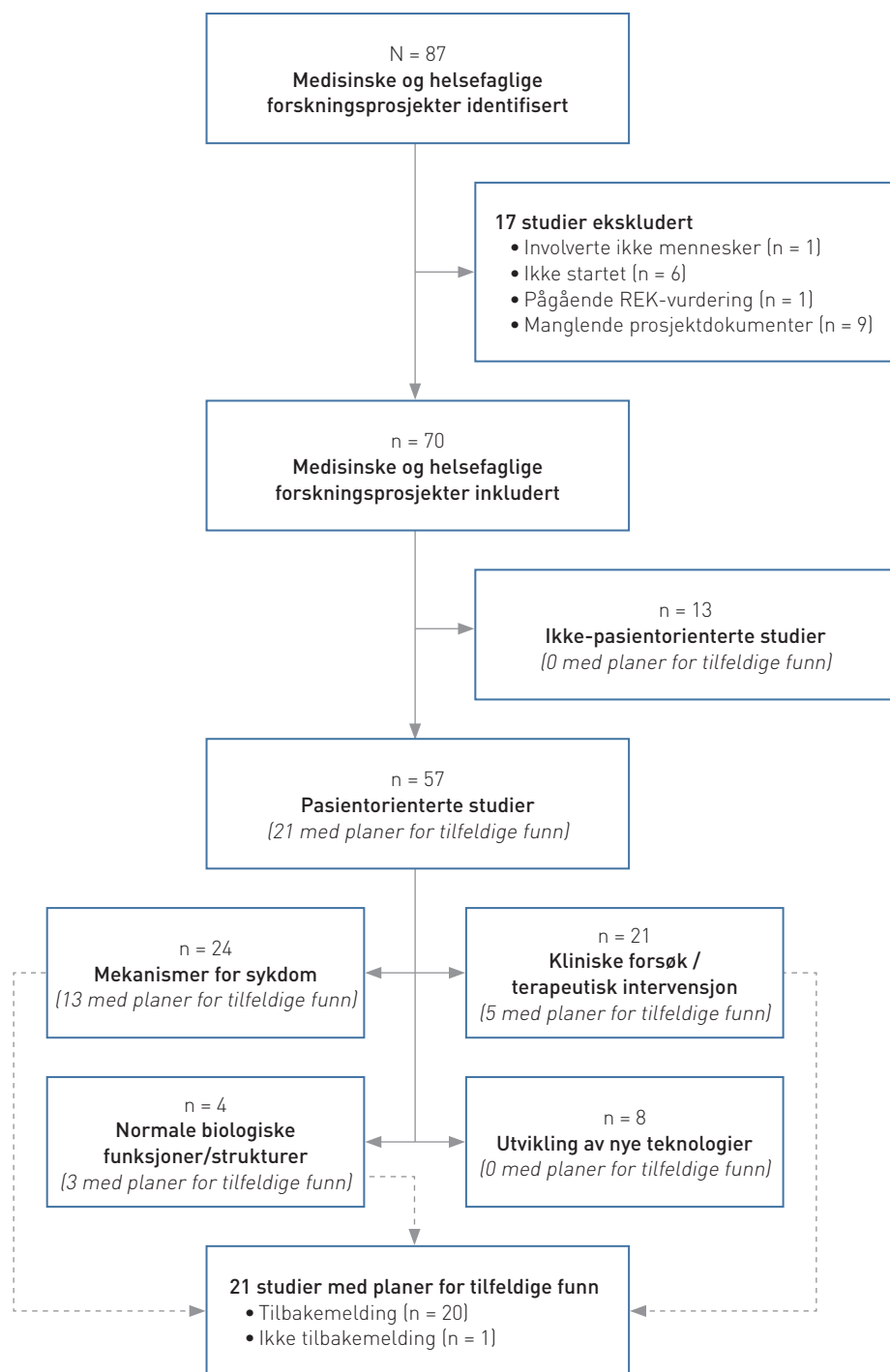
Engelsk oversettelse på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

> Se lederartikkel side 732

## HOVEDBUDSKAP

21 av 70 prosjekter forhåndsgodkjent av en regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk og med tilknytning til Oslo universitetssykehus hadde beskrevet håndtering av funn med mulige kliniske implikasjoner i sine prosjektdokumenter

Deltakerinformasjon/samtykkeskriv inneholdt slik informasjon i 13 av de 21 prosjektene



**Figur 1** Karakteristika av medisinske og helsefaglige forskningsprosjekter forhåndsgodkjent av regional etisk komité, tilknyttet Oslo universitetssykehus og med oppstart i 2011, undersøkt med henblikk på planer for håndtering av funn med mulige kliniske implikasjoner

sendt en e-post til prosjektansvarlig med anmodning om å oversende dokumentene.

Alle prosjekter ble så initialt vurdert, og bare de som involverte levende mennesker og som faktisk var påbegynt ble inkludert i denne undersøkelsen. Disse prosjektene ble kategorisert som enten pasientorienterte studier eller ikke-pasientorienterte studier.

Dette er en forenklet versjon av et klassifikasjonssystem brukt av National Institutes of Health i USA (17). I denne sammenhengen betyr pasientorienterte studier prosjekter der forskerne direkte interagerer med mennesker (enten de er pasienter eller ikke). De pasientorienterte prosjektene ble videre inndelt i fire undertyper (fig 1) (modifisert etter

(17)). Til slutt ble alle prosjektdokumentene gjennomgått med henblikk på håndtering av funn med mulige kliniske implikasjoner.

## Resultater

87 komitégodkjente forskningsprosjekter tilknyttet Oslo universitetssykehus og med oppstart i 2011 ble funnet i databasen. 17 av disse prosjektene ble ekskludert fordi de enten ikke involverte levende mennesker (n = 1), ikke hadde startet selv om de var forhåndsgodkjente av regional etisk komité (n = 6), var blitt endret slik at de fremdeles var under vurdering (n = 1) eller fordi komplett sett med prosjekterrelaterte dokumenter ikke kunne skaffes (n = 9).

Av de gjenværende 70 prosjektene ble 57 klassifisert som pasientorienterte og 13 som ikke-pasientorienterte (fig 1). Fem prosjekter (hvorav ett pasientorientert) hadde fått innvilget fritak for kravet om eksplisitt samtykke, og for disse forelå det derfor ikke deltakerinformasjon/samtykkeskriv. Av de 57 pasientorienterte studiene inkluderte 51 innliggende pasienter (sju inkluderte også antatt friske), fire inkluderte ikke-innlagte personer med kjent sykdom og to inkluderte antatt friske personer. I 45 av de 57 pasientorienterte studiene var det planlagt bruk av biologisk materiale (hvorav 15 med genetiske undersøkelser), og i 21 tilfeller skulle bildediagnostiske undersøkelser gjennomføres.

I 21 av de 70 prosjektene (30 %) ble det funnet informasjon om håndtering av forskningsfunn med mulige kliniske implikasjoner i ett eller flere av prosjektdokumentene. I de resterende 49 ble det ikke funnet noen informasjon om dette. De 21 prosjektene som omtalte temaet var alle pasientorienterte studier (fig 1). I alle tilfeller var det søker selv som hadde omtalt temaet i sin første søknad til regional etisk komité. Det ble ikke funnet prosjekter der det var komiteen som i sitt tilsvaret til søker påpekte at slik informasjon manglet og derfor krevde at håndtering av forskningsfunn med mulige kliniske implikasjoner skulle belyses. Dog hadde komiteen i ett tilfelle, der søker hadde opplyst at det ikke var planlagt tilbakeføring av resultater, kommentert at slik tilbakeføring ville være fornuftig hvis funnet var signifikant for problemstillingen. For beskrivelse av håndtering av funn med mulige kliniske implikasjoner i prosjektdokumentene viser tabell 1 fordelingen mellom pasientorienterte prosjekter som omfattet bildediagnostiske undersøkelser eller genetiske tester og andre pasientorienterte prosjekter.

Av de 21 prosjektene med skriftlig informasjon om håndtering av funn med mulige kliniske implikasjoner var det ett prosjekt der det forelå et klart utsagn om at prosjektfunn ble vurdert å ikke ha noen klinisk betydning, og at tilbakemelding til prosjektdeltakerne

derfor ikke ville bli gjort. I de andre 20 prosjektene fremgikk det at tilbakemelding skulle gis. Av disse 20 skulle man i to prosjekter sende tilbakemelding til deltakerens primærlege. I de resterende 18 prosjektene fremgikk det ikke eksplisitt av prosjektdokumentene hvordan tilbakemeldingen var planlagt gitt. Men, basert på prosjektene art, var det rimelig å anta at legen(e) som gjennomførte studiene selv ville gi tilbakemelding.

I 13 av de 21 prosjektene inneholdt deltakerinformasjon/samtykkeskriv informasjon om tilbakeføring av funn med mulige kliniske implikasjoner. Mengden informasjon var som regel begrenset til noen få setninger. Formuleringer som «Denne studien/testen kan gi funn som krever klinisk oppfølging. Hvis slike funn gjøres, vil du bli informert», var vanlig.

## Diskusjon

De fleste komitégodkjente forskningsprosjektene som ble undersøkt (49 av 70) inneholdt ikke informasjon om håndtering av funn med mulige kliniske implikasjoner i de prosjektrelaterte dokumentene. Dette er i samsvar med en liknende internasjonal studie der slik informasjon manglet hos 45 av 85 undersøkte forskningsbiobanker (18). Fravær av planer for håndtering av forskningsfunn med kliniske implikasjoner i prosjektrelaterte dokumenter kan ha flere årsaker:

- Problemstillingen er ikke blitt vurdert.
- Problemstillingen er vurdert, men risikoen for slike funn er ansett for å være ubetydelig og man har derfor ikke laget noen plan.
- Problemstillingen er vurdert og en plan utarbeidet, men denne er ikke blitt inkludert i prosjektdokumentene som er sendt til regional etisk komité.

Fravær av skriftlig dokumentasjon betyr nødvendigvis ikke at forskerne ikke følger opp slike funn på en adekvat måte når de gjør funn som de mener er klinisk relevant. Nesten samtlige pasientorienterte prosjekter, der sannsynligheten for å gjøre funn som har kliniske implikasjoner er størst, ble gjort av leger som rekrutterte deltakere fra fortløpende klinisk virksomhet ved sykehuset. Prosjektdeltakerne kan således ha blitt tilbudt helt forsvarlig oppfølging uavhengig av om dette fremgikk av de prosjektrelaterte dokumentene eller ikke.

Denne undersøkelsen omfatter kun ett universitetssykehus, og det er ikke gitt at resultatene er representative for andre organisasjoner som driver medisinsk og helsefaglig forskning. Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk er imidlertid et forvaltningsorgan, og god forvaltningsskikk tilsier likebehandling av alle prosjektsøknader. Når da komiteen tilsynelatende ikke hadde spesielt fokus på håndtering av funn med mulige kliniske im-

plikasjoner i de prosjektsøknadene som inngår i denne studien, er det rimelig å anta at den ikke har hatt en annerledes praksis ved prosjektsøknader fra andre forskningsorganisasjoner.

Risiko kan betraktes som en kombinasjon av sannsynligheten for at en gitt hendelse skal skje og effekten av hendelsen. God risikohåndtering krever en dokumenterbar prosess med risikoidentifisering, -vurdering, -prioritering og eventuelle tiltak for risikoreduksjon (19). Både sannsynligheten for funn og den kliniske implikasjonen av slike funn for den enkelte prosjektdeltaker vil variere avhengig av type forskningsprosjekt. Alle de 70 undersøkte forskningsprosjektene involverte undersøkelser av mennesker, humant biologisk materiale og/eller helseopplysninger. Flesteparten av prosjektene innebar direkte interaksjon med prosjektdeltakere (som regel pasienter) samt undersøkelser av humant biologisk materiale og/eller bildediagnostiske undersøkelser. Det er derfor rimelig å anta at funn med kliniske implikasjoner for prosjektdeltakerne var en reell mulighet. Man kan hevde at de 21 prosjektene som hadde skriftlige planer for håndtering av slike funn, representerte prosjekter der slike funn hadde både spesiell høy sannsynlighet og høy klinisk relevans, mens dette ikke var tilfelle for de resterende prosjektene. Flere av studiene som innebar bildediagnostiske og/eller genetiske undersøkelser omtalte imidlertid ikke problemstillingen i sine dokumenter (tab 1). En mer sannsynlig forklaring på den observerte forskjellen i omtale av problemstillingen synes å være ulik praksis mellom forskere.

I en oversiktsartikkel om etiske forhold rundt tilbakeføring eller ikke av genfunn til prosjektdeltakere, konkluderte Steinsbakk & Solberg med følgende: «Uansett hvilken konklusjon man lander på, må konklusjonen og begrunnelsene kommuniseres klart og tydelig til forskningsdeltakerne. Dette er forskernes og forskningens ubestridelige plikt overfor deltakerne.» (20). Jeg deler denne vurderingen. Men i Norge gir personopplysningsloven alle en generell rett til informasjon om håndtering av den enkeltes personopplysninger, inklusive hvilke data som samles (21). Selv om det ikke er planlagt å tilbakeføre forskningsfunn til den enkelte prosjektdeltaker, kan deltakerne selv kreve å få innsyn. Det vil derfor være hensiktsmessig å legge til grunn at prosjektdeltakerne kan få innsyn i alle funn og planlegge prosjektene ut ifra dette.

Rollen som forsker er ikke den samme som pasientbehandler. Man kan heller ikke forutsette at alle som bruker informasjon fra medisinsk og helsefaglig forskning har klinisk kunnskap og erfaring. Å planlegge håndtering av funn med mulige kliniske implikasjoner betyr ikke at den enkelte forsker

**Tabell 1** Antall pasientorienterte prosjekter med omtale av håndtering av funn med mulige kliniske implikasjoner i ett eller flere av prosjektdokumentene, sortert etter om studien innebar bildediagnostiske eller genetiske undersøkelser eller annet. Prosjekter forhåndsgodkjent av regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, tilknyttet Oslo universitetssykehus og med oppstart i 2011

	Omtale i prosjektdokumenter n (%)
Prosjekter med bildediagnostikk (n = 21)	9 (43)
Prosjekter med genetisk undersøkelse (n = 15)	6 (40)
Andre prosjekter (n = 21)	6 (29)
<b>Alle pasientorienterte studier (N = 57)</b>	<b>21 (37)</b>

skal påta seg personlig ansvar for oppfølging av slike funn. Ansvaret ligger i å tenke over hva som kan komme frem, hvem som skal vurdere funnene og hvordan det eventuelt skal følges opp. Skjer forskningen i sykehusmiljø, kan én løsning være at funn med mulige kliniske implikasjoner meddeles avdelingsleder ved den avdelingen der det biologiske materialet kommer fra eller prosjektdeltakerne rekrutteres ved (15).

I 2012 utga Europarådets styringskomité for bioetikk en veileder for medlemmer av etiske komiteer. I denne heter det at prosjektdeltakere har krav på helserelatert informasjon som kommer frem i forbindelse med forskning. Videre heter det at prosjektsøknaden til en etisk komité må inneholde tilstrekkelig informasjon for en grundig vurdering (22). I desember 2013 offentliggjorde The Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues i USA en rapport om håndtering av tilsiktede og utilsiktede funn i forbindelse med klinisk virksomhet, forskning og «direkte til forbruker»-tester. En av kommisjonens fem generelle anbefalinger var at affiserte skal informeres om sannsynligheten for slike funn knyttet til gitte tester eller prosedyrer. Videre skal de informeres om planer for informasjon og håndtering av funnene, inklusive hvilke funn som ikke er planlagt tilbakeført. For forskningsprosjekt anbefalte kommisjonen at forskere skal utarbeide planer for håndtering av slike funn og at denne planen skal vurderes og godkjennes av en etisk komité (23).

Når 49 av 70 forskningsprosjekter manglet skriftlig informasjon om planer for håndtering av funn med mulige kliniske implikasjoner, må dette nødvendigvis redusere de

regionale etiske komiteenes mulighet for vurdering. Sjekkliste brukes for å forbedre kvalitet innen en rekke områder, inkludert medisin og fagfellevurderinger (24–26). Det er likevel ikke gitt at fagpersoner bruker slike hjelpemidler i sin praksis (27). En klart definert problemstilling og rom for egen faglig vurdering er viktig for at brukere skal akseptere en sjekkliste (26). For forskningsfunn med mulige kliniske implikasjoner kan en praktisk tilnærming være å innføre en egen rubrikk for dette i skjemaet som skal oversendes regional etisk komité når forskeren søker om forhåndsgodkjenning av prosjektet. Forskeren kan så, basert på egne faglige vurderinger, redegjøre for hvordan temaet skal håndteres og tilsvarende utforme informasjonen i deltakerinformasjon/samtykkeskriv. Komiteen vil da være bedre rustet til å vurdere hvorvidt forskerens forslag er adekvat.

---

#### Roger Bjugn (f. 1961)

er dr.med. og spesialist i patologi. Han arbeider blant annet med ulike problemstillinger knyttet til biobankvirksomhet.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

#### Litteratur

- Daack-Hirsch S, Driessnack M, Hanish A et al. 'Information is information': a public perspective on incidental findings in clinical and research genome-based testing. *Clin Genet* 2013; 84: 11–8.
- Klitzman R, Appelbaum PS, Fyer A et al. Researchers' views on return of incidental genomic research results: qualitative and quantitative findings. *Genet Med* 2013; 15: 888–95.
- Knoppers BM, Joly Y, Simard J et al. The emergence of an ethical duty to disclose genetic research results: international perspectives. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 1170–8.
- Ravitsky V, Wilfond BS. Disclosing individual genetic results to research participants. *Am J Bioeth* 2006; 6: 8–17.
- Wolf SM, Lawrenz FP, Nelson CA et al. Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. *J Law Med Ethics* 2008; 36: 219–48, 211.
- Wolf SM, Paradise J, Caga-anan C. The law of incidental findings in human subjects research: establishing researchers' duties. *J Law Med Ethics* 2008; 36: 361–83, 214.
- Hallowell N, Hall A, Alberg C et al. Revealing the results of whole-genome sequencing and whole-exome sequencing in research and clinical investigations: some ethical issues. *J Med Ethics* 2014; e-publisert 18.7.2015.
- Jarvik GP, Amendola LM, Berg JS et al. Return of genomic results to research participants: the floor, the ceiling, and the choices in between. *Am J Hum Genet* 2014; 94: 818–26.
- McGuire AL, Joffe S, Koenig BA et al. Point-counterpoint. Ethics and genomic incidental findings. *Science* 2013; 340: 1047–8.
- Borgelt E, Anderson JA, Illes J. Managing incidental findings: lessons from neuroimaging. *Am J Bioeth* 2013; 13: 46–7.
- Wolf SM, Crock BN, Van Ness B et al. Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks and archived data sets. *Genet Med* 2012; 14: 361–84.
- Additional protocol to the Convention on human rights and biomedicine, concerning biomedical research. Strasbourg: Council of Europe, 2005. <http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/195.htm> [1.7.2014].
- Ot.prp. nr. 74 [2007]. Om lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven). Kap. 5. [www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/otprp/2006-2007/otprp-nr-74-2006-2007-.html?id=474780](http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/otprp/2006-2007/otprp-nr-74-2006-2007-.html?id=474780) [1.7.2014].
- Bjugn R, Casati B. Utlevering av diagnostisk materiale til forskning. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 1729–31.
- 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.
- Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. <https://helseforskning.etikkom.no> [1.7.2014].
- National Institutes of Health. Grants Policy – Research Involving Human Subjects – Glossary. <http://grants1.nih.gov/grants/policy/hs/glossary.htm> [1.7.2014].
- Johnson G, Lawrenz F, Thao M. An empirical examination of the management of return of individual research results and incidental findings in genomic biobanks. *Genet Med* 2012; 14: 444–50.
- Webb A. The risk management process. I: The project manager's guide to handling risk. Aldershot: Gower, 2003: 89–102.
- Steinsbekk KS, Solberg B. Skal genfunn ved genomforskning meldes tilbake til deltakerne? *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 2190–3.
- Lov om behandling av personopplysninger (personopplysningsloven). Kap. III. [www.lovdata.no/all/hl-20000414-031.html](http://www.lovdata.no/all/hl-20000414-031.html) [1.7.2014].
- Guide for Research Ethics Committee Members. Strasbourg: Steering Committee on Bioethics (CDBI), Council of Europe, 2012. [www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/02\\_biomedical\\_research\\_en/Guide/default\\_en.asp](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/02_biomedical_research_en/Guide/default_en.asp) [1.7.2014].
- Anticipate and communicate: ethical management of incidental and secondary findings in the clinical, research, and direct-to-consumer contexts. Washington, DC: Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, 2013. [http://bioethics.gov/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate\\_PCSBI\\_0.pdf](http://bioethics.gov/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate_PCSBI_0.pdf) [1.7.2014].
- Hales BM, Pronovost PJ. The checklist—a tool for error management and performance improvement. *J Crit Care* 2006; 21: 231–5.
- Rajesh A, Cloud G, Harisinghani MG. Improving the quality of manuscript reviews: impact of introducing a structured electronic template to submit reviews. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: 20–3.
- Thomassen Ø, Espeland A, Søfteland E et al. Implementation of checklists in health care: learning from high-reliability organisations. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011; 19: 53.
- Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003; 362: 1225–30.

Mottatt 1.7. 2014, første revisjon innsendt 10.11. 2014, godkjent 14.2. 2015. Redaktør: Siri Lunde Strømme.