Det uklare grensesnittet mellom forskning og klinikk:

Jan Helge Solbakk
Cand. med & cand. teol, Dr. philos
Professor og forskningsleder,
Senter for medisinsk etikk, UiO

Prolog 1:

Till skänks har skräcken
lik en en stjärna blänkt.
Min vän,
du vet för mycket
utan att ha tänkt
(Harry Martinson, fra diktet *Aniara*).

Prolog 2:

If you can see, look.

If you can look, observe

(From the *Book of Exhortations*. Quoted by José Saramago in his book, *Blindness*).

Prolog 3:

Etikerens oppgave er ei at svare, men at SPØRGE.

Etikerens oppgave er å stille spørsmål som vekker UBEHAG.

Etikerens oppgave er å være SOKRATISK tilstede mellom linjene.

Tre sokratiske spørsmål:

- *Hvilke* utfordringer i NGS er det vi kaller 'etiske' utfordringer?
- *Hvordan* skiller vi mellom forskningsmessige, kliniske og 'etiske' utfordringer i denne sammenheng?
- *Når* blir en forskningsmessig eller medisinsk utfordring en 'etisk' utfordring?

Første tentative svar:

Et problem eller utfordring omtales gjerne som ‘etisk’ når de involverte parter f.eks er uenig om:

- hvilke forskningsspørsmål som bør forfølges,
- hvordan forskningsresultater bør fortolkes,
- hvem som skal stå som medforfattere,
- *hvilke funn som kan regnes som ‘tilfeldige*,
- *hvilke ‘tilfeldige’ forskningsfunn som bør meldes tilbake til pasienter/forsøkspersoner*, og evt,
- Hvlke funn som bør oppfattes som ‘*kliniske’* funn
- hvilken behandling/oppfølging som bør gis.

Begrepet ‘tilfeldige’ funn, 1:

“…a finding concerning an individual research participant that has potential health or reproductive importance and is discovered in the course of conduct – but is beyond the aims of the study”

(Wolf, S.M. et al. Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. J. Law Med. Ethics 2008, 36, 219–248).

Begrepet ‘tilfeldige’ funn, 2:

We use “incidental findings” in this article to indicate the results of a *deliberate search* for pathogenic or likely pathogenic alterations in genes [56 gene variants linked to 24 different conditions] that are not apparently relevant to a diagnostic indication for which the sequencing test was ordered” (ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing (*Genet Med* 2013: 15(7):565–574, p. 566).

Andre begreper brukt i litteraturen:

- “serendipitous and iatrogenic” findings,
- “non-incidental secondary findings,”
- “unanticipated findings,
- “off-target results”

Problemforståelsen i 2006:

"Genomic medicine is poised to offer a broad array of new genome-scale screening tests. However, these tests may lead to a phenomenon in which multiple abnormal genomic findings are discovered, analogous to the "incidentalomas" that are often discovered in radiological studies. If practitioners pursue these unexpected genomic findings without thought, there may be disastrous consequences" (Kohane & al, The Incidentalome: A Threat to Genomic Medicine . *JAMA*. 2006;296(2):212-215).

Forfatternes trehodede katastrofeforståelse:

- "First, physicians will be overwhelmed by the *complexity* of pursuing unexpected genomic measurements.
- Second, patients will be subjected to unnecessary *follow-up tests*, causing additional morbidity.
- Third, *the cost of genomic medicine* will increase substantially with little benefit to patients or physicians (but with great financial benefits to the genomic testing industry), thus throwing the overall societal benefit of genome-based medicine into question" (Kohane & al, 2006).

Begrepet ‘clinical sequencing’, 1:

“Exome and genome sequencing (collectively referred to in this report as *clinical sequencing*)…” (ACMG recommendations, p. 565),

Begrepet ‘clinical sequencing’, 2:

- “…there [is] insufficient evidence about benefits, risks, and costs of disclosing incidental findings to make evidence-based recommendations.
- Nonetheless, based on available evidence and clinical consensus among its members, the Working Group determined that reporting some incidental findings would likely have medical benefit for the patients and families of patients undergoing clinical sequencing” (ACMG recommendations, p. 567).

Begrepet ‘clinical sequencing’, 3:

“We recognize that laboratories that adopt these recommendations may add significant costs to at least some of their sequencing reports… We do not know the implications that this may have on reimbursement for clinical sequencing (ACMG recommendations, p. 569).

Andre tentative svar - uenigheter på ulike plan:

- Uenighet mellom forskerne.
- Uenighet mellom forskerne og involverte klinikere om hva som bør meldes tilbake.
- Uenighet mellom forskerne/klinikerne og involverte pasienter/friske forsøkspersoner om hva som bør meldes tilbake.
- Uenighet mellom forskerne/klinikerne og involverte pasienter/friske forsøkspersoner om hva slags behandling/oppfølging som bør tilbys.

Helseforskningens *dobbelte* ethos:

- Forskningens *epistemologiske* ethos – dvs. genereringen av kunnskap som kan lede fram til bedre metoder for diagnostikk, behandling og forebygging.
- Forskningens *etiske* ethos – genereringen av kunnskap på en måte som ikke setter vitenskapens og samfunnets interesser foran hensynet til den enkelt forsøksperson.

Påstand 1:

I genomisk (kreft)forskning, og særlig i forskning rettet mot 'feedbacking' av resultater til involverte pasienter/friske forsøkspersoner kommer spenningen mellom disse to ethos til uttrykk på tre ulike nivåer:

Nivå 1- Det *epistemologiske* nivå:

(Kreft)genomisk forskning er situert i grenseområdet mellom (minst) to forskningsparadigmer:

- For det første RCT-paradigmet,
- For det andre gen-epidemiologi-paradigmet.

Innen begge disse paradigmer er det mulig statistisk sett å beregne usikkerhet, dvs. både forventet *risiko* og forventet *nytte*.

Det *epistemologiske* nivå i kreftgenomikk:

I kreftgenomikk opererer man som regel med for små tall til at statistiske risiko-/nytte-estimater er mulig. I stedet er man henvist til å forholde seg til usikkerhetsformer som bare lar seg evaluere *kvalitativt*.

Tre former for usikkerhet:

Det er viktig å skille mellom tre ulike former for usikkerhet: :

- *risiko* – dvs. usikkerhet i form av tallfestede sannsynligheter for veldefinerte utfall,
- *prinsipiell usikkerhet* - Utfallene er veldefinerte, men deres sannsynlighet kan ikke meningsfylt tallfestes, og
- *uvitenhet* - Alle mulige utfall er ikke kjent (”man vet ikke hva man ikke vet”).

(G. Rørtveit, R. Strand, ‘Risiko, usikkerhet og uvitenhet i medisinen’, Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121:1382 – 6).

Konsekvenser for *validitets*-vurderinger i kreftgenomikk:

- *Vitenskapelig validitiet* (scientfic validity)
- *Klinisk validitet* (clinical validity)

Ettersom kreftgenomikk-feltet beveger seg mer og mer i PM-retning, vil man bli tvunget til å utvikle *kvalitative* kriterier for vitenskapelig og klinisk validitet.

Nivå 2 og 3:
Det *juridiske og det etiske* nivå:

Kreftgenomikk-forskningen er et forskningsfelt som er situert i krysningsfeltet mellom to forskjellige og delvis overlappende reguleringsregimer:

- For det første forskningsetiske retningslinjer og lover, regler og retningslinjer som regulerer forskning.
- For det andre etiske regler/retningslinjer og lover som regulerer klinisk praksis.

Utfordring 1:

Det er et akutt behov for å utvikle etiske og juridiske spilleregler og retningslinjer for dette grensefeltet mellom forskning og klinisk praksis, særlig hva angår den del av kreftgenomikken som beveger seg mer og mer i PM-retning.

Utfordring 2:

Fordi usikkerhetsvurderinger i dette feltet (både hva angår vitenskapelig sikkerhet, medisinsk nytte, og negative virkninger), i stor grad er av *kvalitativ* art, blir slike vurderinger mer og mer avhengig av å ta med pasientene på lag i arbeidet med å gi mening til disse usikkerhets-vurderinger.

Utfordring 3:

Dersom denne forskning beveger seg mer og mer i PM-retning, så innebærer dette at samtykke-forståelser av 'bred' og/eller 'åpen' type blir mer og mer problemtaisk å forsvare (T. Ploug, S. Holm, Meta consent: a flexible and autonomous way of obtaining informed consent for secondary research, *BMJ* 2015;350:h2146 doi: 10.1136/bmj.h2146 (Published 7 May 2015).

En tilsynelatene uløselig utfordring:

- ‘The end of privacy - From big data to ubiquitous internet connections, technology empowers researchers and the public—but makes traditional notions of privacy obsolete’ (M. Enserink, G. Chin, *Science* 30 January 2015: 490-491).

- ‘Trust me, I'm a medical researcher’. Scientists can no longer guarantee patients' privacy. They're looking for new ways to build trust. J. Couzin-Frankel. *Science* 30 January 2015: 501-503.