

Registre og registrering af kliniske forsøg – sekundærpublikation

Chefredaktør Charlotte Haug, overlæge Peter C. Götzsche & professor Torben V. Schroeder

Den norske Lægeforening,
H:S Rigshospitalet, Det Nordiske Cochrane Center, og
Abdominalcentret, Karkirurgisk Afdeling RK

Argumenterne for registrering af kliniske forsøg er nu velkendte [1-4]. En af de vigtigste begrundelser for registrering er fænomenet selektiv rapportering, dvs. at negative resultater eller hele studier med negative eller skadelige resultater ikke offentliggøres. Denne praksis bliver af eksperter i kliniske forsøg betragtet som videnskabelig uredelig [5]. Som det fremgår af en række højt profilerede sager, har fremgangsmåden forstærket kravet om obligatorisk, offentlig registrering af kliniske forsøg. Registrering skal forbedre forsøgenes tilgængelighed, validitet og kvaliteten af fortolkningen af dem.

Kravet om registrering rejser spørgsmålet om, hvor forsøgene skal registreres? Det er indlysende, at de institutioner, der etablerer og håndterer registre, skal opfylde visse krav for at undgå interessekonflikter og øge offentlighedens tillid. Som defineret af the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [6], fordrer et sådant regelsæt, at registre ejes og drives af nonprofitinstitutioner, at de omfatter et vist minimum af data [7], og at de er vederlagsfrit tilgængelige for elektronisk søgning.

Oprindeligt blev disse krav kun opfyldt af ClinicalTrials.gov, et offentligt register, der blev etableret for at indfri et lovkrav, der påbød registrering af amerikanske kliniske forsøg, der omfattede patienter med alvorlige og livstruende sygdomme. I begyndelsen indeholdt denne database kun kliniske forsøg, der var blevet godkendt af en amerikansk institution, men fra efteråret 2004 kunne kliniske forsøg fra hele verden registreres her [8]. Alligevel har mange europæiske forskere kun modstræbende anvendt ClinicalTrials.gov til forsøgsregistrering.

Mange forskere offentliggør allerede deres forsøg i en national eller europæisk database, men desværre er der ikke indgået en fælles europæisk aftale om den videre proces i forbindelse med at opnå offentlig registrering af kliniske forsøg [9]. EU har via the European Clinical Trials Directive (direktiv 2001/20/EC) fremlagt et lovforslag, hvori man kræver, at »kliniske forsøg med medicinalprodukter til menneskelig brug« bliver registreret i en europæisk database. Fra maj 2004 skal alle kliniske forsøg udført i EU's medlemslande registreres i EudraCT-databasen, der kontrolleres af the European Medi-

cines Agency (EMA). Dette register er desværre fortroligt og kun tilgængeligt for myndighederne.

The International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)-systemet er udviklet af den privatejede virksomhed Current Controlled Trials i England. Systemet blev lanceret som et pilotprojekt i 2000 og officielt taget i brug i maj 2003. Formålet med systemet var at forenkle klassificeringen af forsøg og forsyne dem med et unikt nummer, der kan anvendes til opsporing af alle de publikationer og rapporter, der er blevet til i forbindelse med hvert forsøg. Der afkræves et mindre beløb for at registrere et forsøg i dette register, men det er gratis for alle at søge i det. I september blev ejendomsretten til databasen overdraget til en nonprofitinstitution, og det opfylder nu alle ICMJE-kravene til registrering.

Ud over EudraCT og ISRCTN er der etableret nationale registre til registrering af kliniske forsøg i adskillige europæiske lande, i Japan og i Australien. Der er også åbnet flere registre til forsøg ved specifikke sygdomme. Ud over offentlig registrering gør man allerede brug af fortrolig registrering af størstedelen af de kliniske forsøg i Frankrig, Italien, Spanien og Holland. Hvis disse databaser var tilgængelige for offentligheden, ville et væld af information komme for dagens lys.

På trods af at kravet om regionale og specialiserede registre er forståeligt nok, er det vigtigt, at alle sådanne registre indeholder ensartede dataelementer og er forbundet elektronisk – eller endnu bedre – deler deres data, således at en søgning efter forsøg, der opfylder visse kriterier, automatisk dækker alle forsøgsregistre. Det engelske Current Controlled Trials' metaregister er et eksempel på et register, hvori man samler data fra flere registre. Verdenssundhedsorganisationen (WHO) samarbejder med ISRCTN og ClinicalTrials.gov om at udvikle et fælles system for at forhindre dobbeltregistreringer og dobbeltpublikationer og etablere en utvetydig klassifikation af forsøgene ved hjælp af et unikt nummereringssystem [10]. Dette er en vigtig standard, der skal overholdes, hvis registre skal fungere optimalt.

WHO har dog ikke det sidste ord i denne sag. I Ottawaerklæringen [11] om forsøgsregistrering går man f.eks. meget længere end WHO's minimumsdatasæt. Principperne i erklæringen går ud på på forhånd at offentliggøre protokollen, senere protokolændringer og til sidst resultaterne. Over 100 personer og organisationer, men ikke en eneste medicinalvirksomhed på alle fem kontinenter har tilsluttet sig de principper, der ligger bag Ottawaerklæringen.

Denne strategi er mere end ønsketænkning. Til syvende og

sidst bør målet være at offentliggøre forsøgsprotokoller i deres helhed, herunder også økonomiske aftaler og aftaler om publikation, så patienterne kan være sikre på, at resultaterne bliver offentliggjort. Registrene bør være brugervenlige og forståelige for alle forskningsgrupper, såvel små som store. Den udbredte brug af forsøgsregistre vil ikke kunne forhindre, at negative forsøgsresultater eller uønskede resultater forbliver upublicerede. Kravet om offentlig registrering af alle kliniske forsøg fra starten må derfor følges af et krav om, at alle resultater efter afslutningen af ethvert forsøg skal tilføjes efter et stykke tid, der tillader forskerne at publicere deres resultater først i et tidsskrift.

Korrespondance: *Torben V. Schroeder*, Karkirurgisk Afdeling RK, Abdominal-centret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: torben.schroeder@rh.hosp.dk

Antaget: 9. januar 2006
Interessekonflikt: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in the *New England Journal of Medicine* 2005;353:2811-2.

Litteratur

1. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol* 1986;4:1529-41.
2. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
3. Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. *JAMA* 2003;290:516-23.
4. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
5. Al-Marzouki S, Roberts I, Marshall T et al. The effect of scientific misconduct on the results of clinical trials: a Delphi survey. *Contemp Clin Trials* 2005;26:331-7.
6. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004;351:1250-1.
7. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA et al. Is this clinical trial fully registered? – a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2005;352:2436-8.
8. Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med* 2005;353:2779-87.
9. Tonks A. A clinical trials register for Europe. *BMJ* 2002;325:1314-5.
10. Gulmezoglu AM, Pang T, Horton R et al. WHO facilitates international collaboration in setting standards for clinical trial registration. *Lancet* 2005;365:1829-31.
11. Krleza-Jeric K, Chan AW, Dickersin K et al. Principles international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ* 2005;330:956-8, Erratum, *BMJ* 2005;330:1258.

Hypotermibehandling efter hjertestop – en status

Reservelæge Tina Ingrid Horsted,
overlæge Michael C.J. Wanscher,
overlæge Lars Simon Rasmussen,
overlæge Freddy Knudsen Lippert,
klinisk assistent Jesper Kjærgaard &
overlæge Christian Hassager

H:S Rigshospitalet, Anæstesi- og Operationsklinikken, Afsnit 4232, HovedOrtoCentret, Thoraxanæstesiologisk Klinik, Afsnit 4142, og Hjertemedicinsk Klinik B, Hjertecentret

H:S Rigshospitalet har indført hypotermibehandling af patienter, der er blevet genoplivet efter hjertestop. Formålet er at opnå et bedre behandlingsresultat ved hjertestop for patienter, der ikke umiddelbart vågner op efter genoplivning. Det drejer sig overvejende om patienter, der har fået hjertestop uden for hospital.

Der forekommer årlig ca. 3.600 hjertestop uden for hospital i Danmark. I H:S-optageområdet drejer det sig om ca. 500 årlig [1], hvor ca. halvdelen af patienterne forsøges genoplivet, og omkring 100 indlægges med tilbagevendt spontan cirkulation. Inden for det første døgn dør en tredjedel, og yderligere en tredjedel er døde inden for en måned. Således udskrives kun omkring en tredjedel af de genoplevede patienter, hvilket

giver en overlevelse på ca. 6% i H:S. Tilsvarende internationale opgørelser viser overlevelseshæfter på samme niveau. Den hyppigste senfølge er cerebral skade, som ses hos ca. 25% i varierende grad, fra lettere hukommelsesproblemer til vegetative tilstande [1-3].

Hypotermi har været anvendt i mere end 50 år til at beskytte hjernen mod iskæmi, f.eks. ved hjertekirurgi. Derudover blev metoden forsøgt anvendt i slutningen af 1950'erne til patienter efter hjertestop, men dette ophørte grundet usikkerhed om den gavnlige effekt og praktiske problemer med nedkølingsproceduren [4]. I to nyere randomiserede multicenterstudier sammenlignede man resultaterne af 12-24 timers hypotermibehandling med normotermibehandling af komatøse patienter, som var genoplivet efter hjertestop udløst af ventrikelflimren (VF) eller ventrikulær takykardi (VT). Undersøgelserne viste, at køling til ca. 33 °C gav hhv. 17% og 14% reduktion i mortalitet og en stigning i andel af god cerebral status ved udskrivelse, og efter seks måneder en reduktion på hhv. 23% og 16% [5, 6]. På baggrund heraf, udkom der i 2003 rekommandationer for terapeutisk hypotermibehandling efter hjertestop fra The Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) [4]. Heri anbefales det, at bevidstløse voksne patienter med spontan cirkulation efter hjertestop uden for hospital skal køles ned til 32-34 °C i 12-24 timer, når primærrytmen er