

Registrering af kliniske forsøg: et tilbageblik og et kig fremad

The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*

I 2005 vedtog the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) en politik, der betyder, at forskere, før rekruttering af patienter påbegyndes, skal deponere information om deres undersøgelse til et etableret register over kliniske forsøg [1]. Formålet med dette var at sikre, at information om et klinisk forsøgs eksistens og dets design blev gjort offentligt tilgængelig – et ønske, som ledere inden for evidensbaseret medicin har været talsmænd for i årevis [2]. Vedtagelsen af den politik har forårsaget megen postyr blandt forskere og sponsorer, der frygtede, at det ville blive besværligt at registrere forsøgene, og at det derfor ville lægge en dæmper på konkurrencen. Men reaktionerne på dette krav har alligevel været overvældende. ICMJE lovede at genevaluere regelsættet to år efter, at det var trådt i kraft. I denne artikel opsummeres erfaringerne med fokus på de registre, der overholder regelsættet, de typer af forsøg, der skal registreres, og registreringen af forsøgsresultater. Som altid gælder regler vedtaget af ICMJE udelukkende for de 12 tidsskrifter, der er medlem af ICMJE [3], men mange andre tidsskrifter har indført vores initiale anbefalinger for registrering af forsøg, og vi håber, at de også vil indføre de modifikationer, der bliver diskuteret i denne opdatering.

Forskersamfundet har taget registrering af forsøg til sig. Før ICMJE-politikken trådte i kraft, var ClinicalTrials.gov det største forsøgsregister med 13.153 forsøg – dette tal steg til 22.714 en måned efter, at regelsættet var trådt i kraft [4]. I april 2007 indeholdt registeret over 40.000 forsøg, og over 200 nye forsøg bliver registreret hver uge [5]. De fire andre registre, der overholder ICMJE's retningslinjer, er også vokset som følge af, at mange andre tidsskrifter har taget ICMJE's politik om registrering af kliniske forsøg i brug. Som følge af den tiltagende registrering har flere forskere, sponsorer og regeringsinstanser bedt ICMJE om at godkende deres lokale registre som databaser, der overholder retningslinjerne. Heldigvis er World Health Organization (WHO)'s International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP), der var i sin vorden, da ICMJE indførte krav om registrering af forsøg, nu modnet og tilbyder alternativer til dem, der ønsker et bredere udvalg af registre. ICTRP er gået i gang med at udvikle et netværk bestående af primærregistre og partnerregistre, der overholder WHO's retningslinjer [6]. Primærregistre er udvalgt af WHO og administreres af nonprofitorganisationer, der kan godkende registrering af ethvert interventionsforsøg, slette

dobbeltregistreringer i deres eget register og levere data direkte til WHO. Der vil være flest partnerregistre, og deres opgave kommer til at bestå af at levere data til primærregistre og derudover kun at registrere specifikke forsøg (som f.eks. vedrørende en bestemt sygdom, et firma, en akademisk institution eller et geografisk område).

ICMJE støtter WHO's arbejde for via ICTRP både at udvikle en koordineret proces til identifikation, indsamling og søgen efter forsøg i registre over hele verden og at udpege dubletter, for på den måde at skabe en ettrinnsøgeportal for dem, der vil vide mere om kliniske forsøg. Ud over de fem eksisterende registre vil ICMJE nu også godkende registrering i et hvilket som helst af de primærregistre, der er tilknyttet WHO's ICTRP. Eftersom det er af afgørende betydning, at forsøgsregistre er uafhængige af økonomiske interesser, kræver ICMJE's politik, at et forsøg registreres i et WHO-primærregister og ikke kun i et partnerregister, fordi visse partnerregistre administreres af profitorganisationer. Som hidtil betragtes registrering af forsøg som utilstrækkelig, hvis det krævede minimumdatasæt enten er mangelfuldt eller ikke er informativt [1].

I begyndelsen krævede ICMJE registrering af alle klinisk retningsgivende forsøg, som blev defineret som »ethvert forskningsprojekt, der prospektivt rekrutterer mennesker til interventions- eller sammenligningsgrupper for at undersøge årsags-virknings-forholdet mellem en lægelig intervention og helbredsresultatet« [1]. I maj 2005 præciserede ICMJE denne definition og udelukkede præliminære forsøg, der havde til formål at undersøge farmakokinetik eller toksicitet (fase 1-forsøg) [7]. ICMJE anerkender dog de mulige fordele ved, at information om præliminære forsøg er tilgængelige for offentligheden, eftersom disse undersøgelser kan være retningsgivende for fremtidig forskning og sende et signal om sikkerhedshensyn. Derfor udvider ICMJE nu definitionen af den type forsøg, der skal registreres, så den også omfatter disse præliminære forsøg og indfører WHO's definition af kliniske forsøg: »Ethvert forskningsprojekt, der prospektivt rekrutterer mennesker eller grupper af mennesker til en eller flere helbredsrelaterede interventioner for at undersøge effekten på helbredsresultatet« [6]. Helbredsrelaterede interventioner omfatter enhver intervention, der anvendes for at modificere et biomedicinsk eller helbredsrelateret resultat (f.eks. medikamenter, kirurgiske metoder, redskaber, adfærdsbehandlinger, diætinterventioner og ændringer i behandlingsprocessen). Helbredsresultater omfatter enhver biomedicinsk eller helbredsrelateret foranstaltning, der er opnået hos patienter eller deltagere, herunder farmakokinetiske foranstaltninger og

Faktaboks

Ud over at godkende registrering af forsøg i et hvilket som helst af de fem eksisterende registre, godkender International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) også registrering af kliniske forsøg i et hvilket som helst af de primærregistre, der er tilknyttet World Health Organization (WHO)'s International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). Det er ikke tilstrækkeligt udelukkende at registrere sit forsøg i et partnerregister

ICMJE vil begynde at implementere WHO's definition af kliniske forsøg gældende for alle de forsøg, der påbegynder rekruttering fra den 1. juli 2008. Ifølge denne definition er et klinisk forsøg »ethvert forskningsprojekt, der prospektivt rekrutterer mennesker eller grupper af mennesker til en eller flere helbredsrelaterede interventioner for at undersøge effekten på helbredsresultatet«

ICMJE betragter ikke resultater, der er registreret i det samme primærregister over kliniske forsøg, som det, hvori den indledende registrering er foretaget, som tidligere publikationer, hvis resultatet fremlægges som et kort, struktureret (< 500 ord) resume eller en tabel

ugunstige begivenheder. Som tidligere vil det ikke være påkrævet at registrere rene observationsstudier (hvor valg af behandling ikke er overladt til forskeren).

ICMJE's medlemstidsskrifter vil implementere den udvidede definition af klinisk retningsgivende forsøg til alle forsøg, der påbegynder rekruttering fra den 1. juli 2008. Er man usikker på, hvorvidt ens forsøg overholder den udvidede ICMJE-definition, bør man hellere være for forsigtig og registrere forsøget, hvis man ønsker at publicere i et ICMJE-tidsskrift.

I løbet af den periode, hvor registrering af forsøgsmetoder efterhånden er blevet almindelig praksis, er adskillige instanser begyndt at slå til lyd for registrering af forsøgsresultater. Vi er klar over, at holdningen til registrering af resultater formentlig vil ændre sig meget og uforudsigeligt i de kommende år. I øjeblikket vil ICMJE ikke betragte resultater, der er deponeret i det samme primærregister som det, hvori den indledende registrering er foretaget, som en tidligere publikation, såfremt resultatet fremlægges som et kort, struktureret (<500 ord) resume eller tabel. ICMJE foretrækker, at CONSORT-gruppens [8] kommende retningslinjer for udformning af resumeer af forsøg bliver standardformat for udformning af resumeer til brug for rapportering af resultater. ICMJE mener, at de, der er interesseret i registrering af forsøg, bør overveje at kræve, at et sådant resume registreres 24 måneder efter endt dataindsamling, såfremt resultaterne ikke på det tidspunkt er blevet publiceret i et *peer-reviewed* tidsskrift. Det registrerede resume bør enten referere til alle *peer-reviewed* publikationer

eller inkludere en bemærkning, hvori der står, at rapporten endnu ikke er blevet publiceret i et *peer-reviewed* tidsskrift. Forskere bør være opmærksomme på, at redaktorerne kan betragte deponering af mere omfattende rapportering af forsøgsresultater i offentlige registre som en tidligere publikation. Når forfattere indleverer et manuskript, bør de informere redaktorerne om alle registreringer af deres resultater af den samme eller nært beslægtede undersøgelser.

For tre år siden var forsøgsregistrering undtagelsen, nu er det reglen. Registrering muliggør udbredelse af information blandt klinikere, forskere og patienter og er medvirkende til at sikre forsøgsdeltagere, at den information, der kommer for dagens lys som følge af deres altruisme, bliver gjort offentlig tilgængelig. Formålet med WHO's verdensomspændende arbejde for vidtrækkende registrering af forsøg og ICMJE's krav til registrering er at øge offentlighedens tillid til lægevidenskaben.

*) ICMJE-gruppen består af: *Christine Laine*, senior deputy editor, *Annals of Internal Medicine*; *Richard Horton*, editor, *The Lancet*; *Catherine De Angelis*, editor-in-chief, *JAMA, Journal of the American Medical Association*; *Jeffrey M. Drazen*, editor-in-chief, *New England Journal of Medicine*; *Frank A. Frizelle*, editor-in-chief, *The New Zealand Medical Journal*; *Fiona Godlee*, editor-in-chief, *BMJ*; *Charlotte Haug*, editor-in-chief, *Tidsskrift for Den norske lægeforening*; *Paul C. Hébert*, editor-in-chief, *Canadian Medical Association Journal*; *Sheldon Kotzin*, executive editor, *MEDLINE, National Library of Medicine*; *Ana Marusic*, editor, *Croatian Medical Journal*; *Peush Sahni*, past president, *World Association of Medical Editors*; *Torben V. Schroeder*, editor, *Ugeskrift for Læger*; *Harold C. Sox*, editor, *Annals of Internal Medicine*; *Martin B. van Der Weyden*, editor, *The Medical Journal of Australia*; *Freek W.A. Verheugt*, executive editor, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.

Antaget: 23. maj 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bliver publiceret samtidigt i ICMJE-medlemmernes tidsskrifter og på www.icmje.org

Litteratur

1. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. www.icmje.org/clin_trial.pdf /maj 2007.
2. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol* 1986;4:1529-41.
3. www.icmje.org/maj 2007.
4. Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med* 2005;353:2779-87.
5. www.clinicaltrials.gov/maj 2007.
6. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform. www.who.int/ictip/about/details/en/index.html /maj 2007.
7. International Committee of Medical Journal Editors. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. www.icmje.org/clin_trialup.htm /maj 2007.
8. www.consort-statement.org /maj 2007.