

Registrering af kliniske forsøg

Udtalelse fra The International Committee of Medical Journal Editors

The International Committee of Medical Journal Editors*

Altruisme og tillid er fundamental for forskning på forsøgs-personer. Altruistiske personer melder sig frivilligt til forskning i tillid til, at deres deltagelse vil medvirke til forbedret sundhed hos andre, og at forskerne vil minimere risici for deltagerne. Til gengæld for den altruisme og tillid, som muliggør klinisk forskning, har forskningsvirksomheden en forpligtelse til at udføre forskningen i henhold til gældende etiske retningslinjer og rapportere den på ærlig vis. Ærlig rapportering begynder med fremlæggelse af alle forhåndenværende kliniske studier, også de, der resulterer i en negativ konklusion over for forskningssponsors produkt.

Desværre sker der en selektiv rapportering af forsøg, og det fordrejer den sum af evidens, der er til rådighed for klinisk beslutningstagen. Forskere (og tidsskriftsredaktører) er generelt meget entusiastiske mht. publicering af forsøg, som enten viser stor virkning af en ny behandling (positive forsøg) eller ækvivalens af to behandlinger (non-inferiority forsøg). Forskere (og tidsskrifter) er typisk mindre begejstret for forsøg, som viser, at en ny behandling er dårligere end standardbehandlingen (negative forsøg) og endnu mindre interesseret i forsøg, som hverken er klart positive eller klart negative, eftersom resultatløse forsøg ikke i sig selv vil ændre praksis. Uanset deres videnskabelige interesse er det højst sandsynligt, at forsøg, som bringer finansielle interesser i fare, forbliver upubliceret og skjult for offentlighedens øjne. Uanset sponsors eller forfatteres interesser bør alle få kendskab til et hvilket som helst forsøgs eksistens og dets vigtige karakteristika.

Indsatsen mod selektiv rapportering er især nødvendig for forskning, som tester interventioner, som kunne indgå i central klinisk praksis. Sædvanligvis er det en sum af evidens baseret på mange studier - snarere end et enkelt forsøg - som ændrer medicinsk praksis. Når forskningssponsorer eller forskere skjuler tilstedeværelsen af udvalgte forsøg, kan disse forsøg ikke påvirke den måde, hvorpå patienter eller klinikere og andre forskere tænker, ej heller ændre tænkemåden hos de eksperter, som skriver praksisretningslinjer eller træffer beslutning om forsikringsdækning. Hvis alle forsøg, når de påbegyndes, registreres i et offentligt register/database, er eksistensen af ethvert forsøg en del af de offentlige data, og de mange interessenter i klinisk forskning kan udforske hele summen af klinisk evidens. Vi er langt fra dette ideal på nuværende tidspunkt, da registrering af forsøg stort set er frivillig, datasæt og offentlig adgang til dem varierer, og registrene

kun indeholder en lille del af alle forsøg. I denne artikel, som publiceres samtidig i alle medlemstidsskrifterne, foreslår The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) en omfattende forsøgsregistrering som en løsning på problemet om selektiv viden. Alle elleve ICMJE-medlemstidsskrifter vil tiltræde en strategi om forsøgsregistrering for at fremme dette mål.

Som en betingelse for at overveje publicering vil ICMJE-medlemstidsskrifterne kræve registrering i et offentligt forsøgsregister. Forsøg skal registreres ved eller før begyndelsen af patientrekrutteringen. Denne strategi skal anvendes ved alle kliniske forsøg, der starter efter 1. juli 2005. For forsøg, der påbegyndtes før denne dato, vil ICMJE-medlemstidsskrifterne kræve, at studiet er registreret senest 13. september 2005 - ellers vil studiet ikke blive publiceret. Vi taler kun for os selv, men vi opfordrer redaktører af andre biomedicinske tidsskrifter til at indføre en lignende politik. Til dette formål definerer ICMJE et klinisk forsøg som ethvert forskningsprojekt, som prospektivt rekrutterer mennesker til interventions- eller sammenligningsgrupper for at studere årsag-virkningsforholdet mellem en lægelig intervention og helbredsresultatet. Studier, som har andre formål, såsom at studere farmakokinetik eller alvorlig toksicitet (f.eks. fase I forsøg) vil være undtaget.

ICMJE går ikke ind for ét specielt register, men medlemstidsskrifterne vil kræve, at forfatterne registrerer deres forsøg i et register, som overholder forskellige kriterier. Registret skal være tilgængeligt vederlagsfrit for offentligheden. Det skal være åbent for alle, der vil registrere i fremtiden, og administreres af en ikkeerhvervsmæssig organisation. Der skal være en mekanisme, der sikrer validiteten af de registrerede data, og elektronisk søgning skal være mulig. Et acceptabelt register skal omfatte mindst følgende oplysninger: et entydigt identifikationsnummer, en beskrivelse af behandlingen og hvad denne sammenlignes med, en klart formuleret hypotese, definition af de primære og sekundære resultatmål, udvælgelses-kriterier, kvalifikationskriterier, de vigtigste forsøgsdatoer (registreringsdato, forventet eller faktisk startdato, forventet eller faktisk dato på sidste followup, planlagt eller faktisk dato for lukning af datatilgang og dato for afslutning af data), antal forsøgspersoner der forventes at indgå, finansiell støtte, samt oplysninger om kontakt til lederen af studiet. Så vidt vi ved, overholder kun [1], som sponseres af United States National Library of Medicine, disse krav. Der kan være andre registre, nu eller i fremtiden, som overholder alle disse krav.

Registrering er kun en del af midlerne mod målet. Dette

mål er fuld gennemsigtighed med hensyn til udførelse og rapportering af kliniske forsøg. Forskningsponsorere kan indvende, at offentlig registrering af kliniske forsøg vil føre til unødvendige, administrative forsinkelser og ødelægge konkurrenceevnen, når man tillader konkurrenter fuld adgang til deres forskningsplaner. Vi hævder, at øget offentlig tillid til forskningsprojekter vil kompensere for de omkostninger, der er forbundet med åben fremlæggelse. Patienter, som frivilligt deltager i kliniske forsøg, fortjener at vide, at deres bidrag til at forbedre sundheden vil være til rådighed, når der træffes beslutninger om sundhed. Den viden, som er muliggjort ved deres kollektive altruisme, skal være tilgængelig for alle. Krav om registrering af forsøg vil fremme dette mål.

*) Catherine De Angelis, Editor-in-Chief, JAMA
 Jeffrey M. Drazen, Editor-in-Chief, New England Journal of Medicine
 Prof. Frank A. Frizelle, Editor, The New Zealand Medical
 Charlotte Haug, Editor-in-Chief, Norwegian Medical Journal
 John Hoey, Editor, CMAJ
 Richard Horton, Editor, The Lancet
 Sheldon Kotzin, Executive Editor, MEDLINE
 Christine Laine, Senior Deputy Editor, Annals of Internal Medicine
 Ana Marusic, Editor, Croatian Medical Journal
 A. John P.M. Overbeke, Executive Editor,
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Dutch Journal of Medicine)
 Torben V Schroeder, Editor, Journal of the Danish Medical Association
 Hal C. Sox, Editor, Annals of Internal Medicine
 Martin B Van Der Weyden, Editor, The Medical Journal of Australia

Litteratur

1. <http://www.clinicaltrials.gov> / juli 2004

Systematisk alkoholintervention på sygehus

Reservelæge Tina Lund Mortensen &
 center- og afdelingsleder Hanne Tønnesen

H:S Bispebjerg Hospital, Klinisk Enhed for Sygdomsforebyggelse,
 WHO Collaborating Centre for Evidence Based Health Promotion
 in Hospitals

Resumé

Mange indlagte hospitalspatienter har et for stort alkoholforbrug, hvilket kan have indflydelse på deres sygdoms- og behandlingsforløb. Formålet med studiet er klarlægning af evidensen for intervention hos hospitalspatienter, der ved systematisk screening er fundet at have et for stort alkoholforbrug. Der blev foretaget litteratursøgning i databaserne MEDLINE, EMBASE og Cochrane Library i perioden 1966-2003 suppleret med manuel søgning. I alt 898 publikationer blev fundet, de 800 vedrørte ikke hospitalspatienter, og kun 13 opfyldte inklusions-, men ikke eksklusionskriterierne. Disse 13 studier bestod af syv randomiserede og seks klinisk kontrollerede undersøgelser, som alle byggede på *brief intervention*. Der var stor variation i screeningsmetode, definition af alkoholgruppe, intervention og effektmål. Samlet set fandt man i ti ud af de 13 studier en positiv effekt af intervention på et eller flere punkter, mens man i de resterende tre studier fandt reduktion af alkoholforbruget i både interventions- og kontrolgruppen uden signifikant forskel på grupperne. De hidtidige studier med hospitalspatienter er heterogene og ikke entydige med hensyn til effekt af *brief intervention*. Det anbefales dog, at dette tilbud overvejes, idet der er en tendens til, at interventionen har effekt. Andre interventionsformer bør dog også undersøges, ligesom det anbefales at oprette en klinisk database til støtte for den videre udvikling på området. Samlet set er det et område med stort potentiale for udvikling.

En kortlægning af forebyggelsesaktiviteter på danske sygehuse har vist, at interventionstilbud ved for stort alkoholforbrug har relativt ringe udbredelse (Figur 1) [1] til trods for, at

knap en femtedel af de indlagte patienter drikker mere end tre genstande på en normal hverdag [2].

Med de nationale rekommandationer om præoperativt ryge- og alkoholstop i henholdsvis 6-8 og fire uger er der kommet øget fokus på behovet for forebyggelsestilbud vedrørende alkoholforbrug hos kirurgiske patienter [3].

Et systematisk forebyggelsestilbud på alkoholområdet indebærer dels information og identifikation af alle patienter med for stort alkoholforbrug, dels intervention og efterfølgende mulighed for followup (Figur 2). Alkoholintervention i primærsektoren er blevet gennemgået i en svensk rapport [5] og i et *review* i BMJ, med modsatte hovedkonklusioner mht. anbefalinger [6].

Mange behandlinger af alkoholmisbrugere er alene afprøvet på alkoholaflsnit med en stærkt selekteret patientgruppe, som ikke er identificeret ved systematisk screening, men henvises eller selv møder mhp. intervention, og som har hovedfokus på alkoholmisbruget. Med indførelse af en systematisk indsats for alkoholforbrugere lige som indsatsen for rygere eller dysernære, er det relevant at vurdere effekten af intervention blandt systematisk screenede patienter, hvor motivationen kan være varierende, og hovedfokus vil være på andre lidelser.

Formålet med dette studie er at klarlægge evidensen for intervention hos hospitalspatienter, der ved en systematisk screening er fundet at have et for stort alkoholforbrug.

Materiale og metoder

Litteratursøgningen blev foretaget i databaserne MEDLINE, EMBASE og Cochrane Library for perioden 1966-2003 ud fra søgeordene *alcoholism, alcohol drinking, problem drinking, alcohol abuse, at-risk drinking, intervention** og *hospital**. Dette blev suppleret med manuel søgning.

Følgende inklusionskriterier skulle være opfyldt: Der