

Holdninger til og oplevelser med kliniske forsøg blandt potentielle og aktuelle forsøgspersoner

1. reservelæge Søren Martin Madsen

Amtssygehuset i Gentofte, Medicinsk Afdeling F

Nye og effektive behandlings- og undersøgelsesmetoder forventes løbende introduceret og evalueret, og et af de vigtigste afsluttende trin i denne proces er kliniske forsøg. Trods dette er patientdeltagelsen i lægevidenskabelige forsøg i de senere år faldet yderligere fra et i forvejen relativt lavt niveau [1], hvilket medfører, at de forventede forbedringer udsættes eller forhindres. Herudover forringes den generelle gyldighed af fremtidige resultater, når de er opnået i en reduceret stikprøve fra den totale patientmængde, hvor yderligere udvælgelsesfaktorer i hovedsagen er ukendte [2].

Problemet er verdensomspændende og formentlig universelt gældende, men har været mest synligt og debatteret inden for forsøg ved alvorlig kræftsygdom. Den aftagende villighed til forsøgsdeltagelse kan imidlertid kun delvis forklares af faktorer, som er relateret til lægerne, systemet eller samfundet [3]. Det nye EU-direktiv vedrørende reglerne for *good clinical practice* (GCP), som med retsvirkning fra den 1. maj 2004 er gældende for alle kliniske forsøg i medlemslandene, vil dog formentlig få betydning for den fremtidige patientrekruttering. Faktorer, som relateres til patienterne selv, har dog formentlig haft og vil få større betydning [4].

De fleste studier vedrørende holdninger til og erfaringer med klinisk forskning har kun omfattet personer, som har forholdt sig til hypotetiske spørgsmål, dvs. omhandlende ikke-virkelige forsøg. Dette uagtet at flere undersøgelser viser, at holdninger og handlemåder ændres, når situationen bliver mere virkelig for den enkelte [5-8]. I majoriteten af undersøgelserne har man fundet positive holdninger til forsøg både i befolkningen og blandt patienter [6-8], og samme undersøgelser har vist, at både altruistiske og ikkealtruistiske motiver til forsøgsdeltagelse er vigtige [4, 6-8]. Patienters oplevelse af forsøgsdeltagelse eller behandling uden for forsøg efter afvisning af forsøgsdeltagelse er utilstrækkelig belyst. Det er ligeledes kun sparsomt undersøgt, hvordan forsøgspersoner vurderer den givne information.

I et forsøg på at få afklaret nogle af disse ubesvarede spørgsmål blev der udført en række spørgeskemaundersøgelser i perioden 1995-1999. Undersøgelserne havde indbygget en stigende alvorlighedsgradient og omfattede raske personer i normalbefolkningen, ambulatoriepatienter, ikkekræftsyge og kræftsyge forsøgsdeltagende patienter samt kræftsyge patienter, som havde afvist forsøgsdeltagelse. Spektret af patient-

situationer belyste både hypotetiske og aktuelle diagnostiske og terapeutiske scenarier. I alt fik 877 personer udleveret spørgeskemaer, og 622 (70,9%) svarede [6-8].

De nødvendige forsøg

Holdningerne til lægevidenskabelige forsøg var positive i alle grupper. Flertallet fandt videnskabelig testning af både nye behandlings- og undersøgelsesmetoder nødvendig forud for implementering i daglig klinisk brug. De fleste anførte risikoen for bivirkninger eller andre uventede hændelser som begrundelse herfor. Dette er også fundet i andre undersøgelser.

Virkelige valg ændrer indstillingen til forsøg

Resultaterne af undersøgelserne tydede på, at patienter, som står over for en eventuel aktuel forsøgsdeltagelse, er mere positivt afklarede i deres holdning til forsøg end personer, hvis forsøgsdeltagelse er hypotetisk. Undersøgelsesresultaterne bekræftede således, at virkelige valgsituationer inducerer en attitudeændring [5], dvs. at jo nærmere svargiverne var på et aktuelt forsøg, jo mere positiv var både grundholdningen til forsøget og holdningen til egen og andres deltagelse. De forsøgsfravælgende patienter var ikke overraskende mindre positive.

Motiver til forsøgsdeltagelse

En stor majoritet i alle grupper vurderede både egoistiske og altruistiske motiver for deltagelse højt. Dette er i overensstemmelse med andres fund [4]. Patienter deltog således ikke udelukkende i forsøg i håb om personlig bedring eller helbredelse, men også for at medvirke til forbedringer for fremtidige patienter. Vægten på egne interesser var dog overvejende, hvilket understreges af, at både flertallet af de potentielt og reelt forsøgsdeltagende patienter anså muligheden for tættere kontrol inden for et forsøg for at være et meget vigtigt eller et vigtigt delmotiv til forsøgsdeltagelse. At aspektet at være en særlig udvalgt patient er appellerende, er også fundet af andre [4, 9-10].

Betydning af offentlig kontrol

Eksistensen af det videnskabetiske komitéssystem var vigtig for forsøgspersonernes personlige beslutning om forsøgsdeltagelse, ligesom næsten alle potentielle forsøgspersoner fandt dette vigtigt for deres generelle holdning til forsøg. At et klinisk studie forud for implementeringen har været vurderet og godkendt i et offentligt kontrolsystem giver tilsyneladende en følelse af sikkerhed og medfører sandsynligvis en større villighed til at deltage i et sådant forsøg. Dette understreger betyd-

ningen af at oplyse patienterne om kontrolsystemet [11], ligesom information om indførelsen af GCP-regelsættet fremover kunne styrke den samme tendens.

Motiver til forsøgsfravalg

Kun en minoritet blandt patienterne følte, at afvisning af forsøgsdeltagelse ville skabe et moralsk problem for dem selv, ligesom kun en tredjedel af de potentielle forsøgsdeltagere accepterede, at forsøgsdeltagelse kunne opfattes som en moralsk pligt. Et stort flertal blandt de kræftsyge forsøgsfravælgere angav en frygt for »det ukendte« og/eller bivirkninger som væsentligste årsager. Andre vigtige delårsager var modvilje mod lodtrækningsprincippet, mangel på personlige resurser og en følelse af at mangle information.

Kun omkring halvdelen af respondenterne i alle grupper, fraset de forsøgsfravælgende kræftpatienter, havde en positiv holdning til, at lodtrækningsprincippet blev anvendt til fordeling af patienter mellem behandlingsgrupper. De forsøgsfravælgende kræftpatienter var ikke overraskende signifikant mere negativt indstillet end de øvrige grupper. Når halvdelen eller mere af potentielle og reelle forsøgsdeltagere angiver forskellige grader af usikkerhed eller utryghed ved, at behandlinger vælges ved et tilfældighedsprincip, foreligger der et problem. En del af problemet kunne være utilstrækkelig eller u hensigtsmæssig information herom. Resultaterne af en nyere undersøgelse viste, at både raske personer og patienter foretrækker en klar og eksplicit information, som i den nævnte undersøgelse ikke var praksis blandt de adspurgte onkologer, som fandt den patientforetrukne form trivial [12].

En læge er bedre end flere læger

De ikkekræftsyge forsøgsdeltagere var generelt mere tilfredse med den givne skriftlige og mundtlige information end både de kræftsyge forsøgsdeltagere og de personer, som havde fravalgt forsøgsdeltagelse. Majoriteten af de ikkekræftsyge forsøgsdeltagere angav som væsentligste begrundelse for deres generelt høje grad af tilfredshed med forsøgsdeltagelsen, at de kun havde set én læge i undersøgelsesforløbet. Dette havde medført en følelse af ekstra tryk og en fornemmelse af at være »særlig udvalgt«. Vigtigheden af dette fænomen er også fundet af andre [9-10]. De kræftsyge forsøgsdeltagere udtrykte imidlertid, at de ikke havde fået fyldestgørende informationer i løbet af forsøget. De følte, at de i højere grad besad ubesvarede spørgsmål og havde oplevet forsøget mere tidskrævende end forventet. Kræftpatienterne blev typisk set ambulantly af 5-8 læger, hvilket var hovedårsagen til deres negative forsøgsoplevelser. Disse fund understreger betydningen af kommunikationen mellem den forskende læge og patienten, og vigtigheden af patientens oplevelse af lægens kommunikationsevne og -form kan formentlig ikke overvurderes [10, 13]. Resultaterne af en række undersøgelser viser, at de fleste patienter foretrækker en detaljeret og relativt omfattende skriftlig information [9, 14], og det er en misforstået hensyntagen at be-

grænse informationen med henvisning til, at patienten ikke bør foruroliges. Det er dog ikke tilstrækkeligt at se på den udleverede skriftlige patientinformation, som kun udgør en lille del af den samlede information, som en patient får forud for og i forsøgsforløbet.

Samlet set må der fortsat erkendes en mangel på viden om holdningerne til og erfaringer med klinisk forskning, og om hvorfor patienter accepterer eller afviser deltagelse i forsøg. Selv den bedst forberedte spørgeskemaundersøgelse kan ikke tage højde for det uventede, hvorfor også andre metoder må tages i anvendelse. Kvalitative metoder inklusive forskellige former for interview – enten enkeltvis eller i grupper – har et stærkt potentiale herfor. Vi har derfor foretaget en række semistrukturerede interview af patienter, som enten havde indvilliget i eller afvist forsøgsdeltagelse. Interviewanalysens resultater er endnu ikke publiceret.

Korrespondance: Søren Martin Madsen, Gartnergang 42, 1. th., DK-4000 Roskilde. E-mail: smadsen@dadlnet.dk

Antaget: 26. april 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. DBCG-sekretariatet. DBCG (Danish Breast Cancer Cooperative Group) : 1977-1997. Jubilæumsskrift. København: DBCG, 1998.
2. Antman K, Amato D, Wood W et al. Selection bias in clinical trials. *J Clin Oncol* 1985;3:1142-7.
3. Grunfeld E, Zitzelsberger L, Coristine M et al. Barriers and facilitators to enrollment in cancer clinical trials: qualitative study of the perspectives of clinical research associates. *Cancer* 2002; 95:1577-83.
4. Verheggen F, Nieman F, Jonkers R. Determinants of patient participation in clinical studies requiring informed consent: why patients enter a clinical trial. *Pat Educ Couns* 1998;35:111-25.
5. Cassileth BR, Lusk EJ, Miller DS et al. Attitudes toward clinical trials among patients and the public. *JAMA* 1982;248:968-70.
6. Madsen SM, Holm S, Riis P. Ethical aspects of clinical trials: the attitudes of the public and out-patients. *J Intern Med* 1999;245:571-9.
7. Madsen SM, Holm S, Davidsen B et al. Ethical aspects of clinical trials: the attitudes of participants in two non-cancer trials. *J Intern Med* 2000;248:461-73.
8. Madsen SM, Mirza MR, Holm S et al. Attitudes towards clinical research of participants and non-participants. *J Intern Med* 2002;251:156-68.
9. Slevin M, Mossman J, Bowling A et al. Volunteers or victims: patients views of randomised cancer clinical trials. *Br J Cancer* 1995;71:1270-4.
10. Verheggen F, Nieman F, Reerink E et al. Patient satisfaction with clinical trial participation. *Internat J Qual Health Care* 1998;10:319-30.
11. Holm S, Rossel P. Hvad ved den danske befolkning om det videnskabetiske komitéssystem? *Ugeskr Læger* 1996;158:4383-4.
12. Jenkins V, Leach L, Fallowfield L et al. Describing randomisation: patients' and the public's preferences compared with clinicians' practice. *Br J Cancer* 2002;87:854-8.
13. Zachariae R, Pedersen CG, Jensen AB et al. Association of perceived physician communication style with patient satisfaction, distress, cancer-related self-efficacy, and perceived control over the disease. *Br J Cancer* 2003;88:658-65.
14. Madsen SM, Holm S, Riis P. The extent of written information: preferences among potential and actual trial subjects. *Bull Med Ethics* 2000;159:13-8.