

## Er dette kliniske forsøg registreret fyldestgørende?

The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)\*

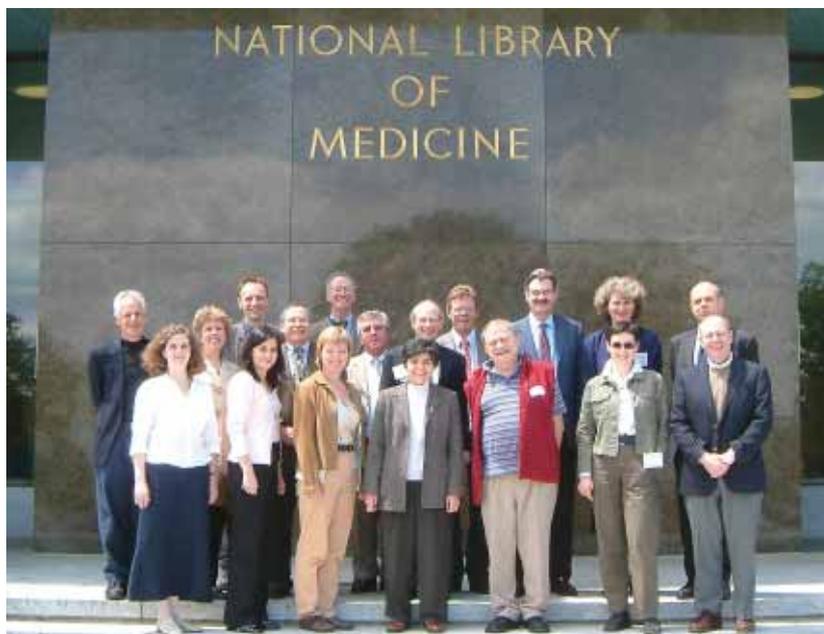
I september 2004 publicerede medlemmerne af The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) en fælles leder med det sigte at fremme registrering af alle kliniske forsøg [1]. Vi skrev, at vi kun vil bedømme et forsøg med henblik på publikation, hvis det er registreret før rekrutteringen af den første patient. Denne politik gælder for forsøg, hvor rekrutteringen påbegyndes den 1. juli 2005 eller herefter. Mange igangværende forsøg er ikke blevet registreret ved forsøgets start. Vi vil derfor acceptere manuskripter, der er baseret på igangværende forsøg, til vurdering med henblik på publikation, hvis forsøget er registreret før den 13. september 2005. Vores mål dengang som nu er at fremme oprettelsen af en omfattende, offentligt tilgængelig database over kliniske forsøg. En komplet registrering af forsøg vil være en passende måde at takke de tusinder af patienter, der har løbet en risiko ved at melde sig frivilligt til kliniske forsøg. De fortjener at vide, at den information, der er tilvejebragt som følge af deres altruisme, er en del af de offentlige arkivalier, som er til rådighed, når der skal træffes beslutninger om patientbehandling. De fortjener også at vide, at beslutning om deres behandling tages ud fra det fulde evidensgrundlag og ikke blot ud fra de forsøg, som forfatterne har besluttet at rapportere, og som tidsskriftsredaktørerne har valgt at publicere.

Vi er ikke de eneste, der forfølger dette mål. Verdenssundhedsorganisationen (WHO) har på møder i New York, Mexico City og Geneve bragt os tættere til målet, nemlig opnåelsen af

en verdensomspændende standard for den information, som forsøgsforfattere skal registrere. Over hele verden begynder regeringer at lovgive om obligatorisk registrering af alle forsøg. Af de instanser, der overvejer ny lovgivning, kan eksempelvis nævnes den amerikanske kongres, hvor man med den foreslåede Fair Access to Clinical Trials-lov vil udvide den nuværende bemyndigelse til registrering af kliniske forsøg. På mange andre tidsskrifter har man indført vores politik og kræver, at forsøg bliver registreret. Men i takt med at deadline for registrering nærmer sig, ønsker forfattere og sponsorer af kliniske forsøg at sikre sig, at de forstår vores krav, så deres forskningsrapporter er egnede til redaktionel bedømmelse. Formålet med denne fælles og samtidig offentliggjorte publikation er at besvare spørgsmål om ICMJE-initiativet og at harmonisere vores standpunkt med andre, der arbejder mod det samme mål.

Vores definition på et klinisk forsøg er i alt væsentligt det samme, som beskrevet i vores leder fra september 2004 [1]: »Ethvert forskningsprojekt, der prospektivt rekrutterer mennesker til interventions- eller sammenligningsgrupper for at studere årsags-virknings-forholdet mellem en lægelig intervention og helbredsresultatet«. Med »lægelig intervention« mener vi enhver intervention, der tages i anvendelse for at modificere helbredsresultatet. Denne definition inkluderer medikamenter, kirurgiske indgreb, komponenter, adfærdsbehandling, ændringer i behandlingsprocessen og lignende. Vi uddyber vores leder fra sidste år og fastslår, at et forsøg skal have mindst en prospektivt rekrutteret sideløbende kontrol- eller sammenligningsgruppe for at udløse kravet om registrering.

The International Committee of Medical Journal Editors samlet foran National Library of Medicine i Washington, maj 2005. Fra venstre, bagerst: *John Hoey* (CMAJ), *Richard Horton* (Lancet), *Hal Sox* (Annals), *Torben V Schroeder* (UFL), *Richard Glass* (JAMA), *Fiona Godlee* (BMJ) og *Frank Frizelle* (New Z. MJ). I midten: *Faith McLellan* (Lancet), *Sheldon Kotzin* (NLM), *John Overbeke* (Dutch MJ) og *Greg Curfman* (NEJM). Forrest: *Anne M Todkill* (CMAJ), *Christine Laine* (Annals), *Charlotte Haug* (Norwegian MJ), *Cathy DeAngelis* (JAMA), *Martin vdWeyden* (Australian MJ), *Ana Marusic* (Croatian MJ) og *Jeff Drazen* (NEJM).



## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Oplysningskema til minimumsregistrering af kliniske forsøg<sup>a</sup>.

Punkt	Bemærkning
1. Unikt forsøgsnummer	Det unikke forsøgsnummer tildeles af den primære registrerende instans (den kliniske database)
2. Dato for registrering	Den dato forsøget er registret noteres af den primære registrerende instans
3. Sekundær ID	Kan tildeles af sponsorer eller andre interesserede parter (om nogen)
4. Finansieringskilde(r)	Navn på den/de organisation(er), der har finansieret undersøgelsen
5. Primær sponsor	Den primære instans, der er ansvarlig for at udføre forsøget
6. Sekundær(e) sponsor(er)	De sekundære instanser (om nogen), der er ansvarlige for at udføre forsøget
7. Ansvarlig kontaktperson	Forsøgets offentligt tilgængelige kontaktperson, som patienter, der måtte være interesserede i at deltage, kan kontakte
8. Forskningsmæssig kontaktperson	Kontaktperson i forbindelse med videnskabelige spørgsmål til forsøget
9. Undersøgelsens titel	Kort titel, der vælges af forskergruppen (kan udelades, hvis forskerne ønsker det)
10. Undersøgelsens officielle videnskabelige titel	Denne titel skal indeholde interventionens navn, den undersøgte lidelse og resultatet (f.eks. »International undersøgelse af digoxin og død som følge af hjerteinsufficiens«)
11. Vurdering af forskningsetik	Er forsøget på registreringstidspunktet blevet godkendt af en etisk komite (ja/nej)? (Det antages, at alle registrerede forsøg bliver godkendt af en etisk komite før forsøget påbegyndes)
12. Lidelse	Den medicinske tilstand, der undersøges (f.eks. astma, hjerteinfarkt, depression)
13. Intervention(er)	Beskrivelse af undersøgelsen og sammenlignende/ kontrolintervention(er). (Det generiske navn for medikamenter eller andre produkter registreret til offentligt salg hvor som helst i verden; for ikkeregistrerede medikamenter er det generiske navn eller firma-serienummeret tilstrækkeligt). Interventionen/interventionernes varighed skal specificeres
14. Inklusions- og eksklusionskriterier	De karakteristika, der er afgørende for, om en patient kan inkluderes i forsøget eller ej
15. Undersøgelsestype	Databasen bør indeholde en rullemenu med valgmuligheder. Denne bør indeholde muligheder for at vælge randomiseret vs. ikke-randomiseret, om forsøget er blindet (f.eks. dobbeltblindet, enkeltblindet), kontrolgruppen (f.eks. placebobehandlet, aktiv-behandling) og tildeling af gruppe (f.eks. parallel, overkrydsning, faktorielt design)
16. Forventet startdato	Forventet dato for indskrivning af den første patient
17. Antal forsøgspersoner	Det samlede antal forsøgspersoner, som forskergruppen forventer at rekruttere, før forsøget lukkes for tilgang af deltagere
18. Status for rekruttering	Er denne oplysning tilgængelig (ja/nej). (Hvis ja, link til oplysningen)
19. Primært resultat	Det primære resultat, som forsøget blev iværksat for at undersøge. Beskrivelsen skal indeholde tidspunkt for måling af resultat (f.eks. blodtryk efter 12 måneder)
20. De vigtigste sekundære resultater	De sekundære resultater, der fremgår af protokollen. Beskrivelsen skal indeholde tidspunkt for måling (f.eks. kreatinin-clearance efter seks måneder)

a) Oplysningsfelterne er specificeret under et møde i WHO i april 2004. De forklarende kommentarer er for størstedelens vedkommende udarbejdet af ICMJE.

Hvilke af de forsøg, der omfattes af denne definition, skal så registreres? ICMJE ønsker at sikre offentlig adgang til alle forsøg, der er »klinisk retningsgivende«, dvs. forsøg, hvori man efterprøver en klinisk hypotese om helbredsresultater (som f.eks.: »Er medikament X lige så effektivt som medikament Y til behandling af hjertestop?«) Vi har fra vores registreringskrav undtaget forsøg, hvor det primære formål var at undersøge medikamenters toksicitet eller at studere farmakokinetik (fase 1-forsøg). Derimod mener vi, at offentligheden fortjener at kende til forsøg, der har indflydelse på mængden af evidens om klinisk effektivitet. Derfor fordrer vi registrering af alle forsøg, hvis primære formål er at påvirke klinisk praksis (fase 3-forsøg). Mellem disse to poler er der kliniske forsøg, hvis forudbestemte/prædefinerede mål er at under-

søge sygdomsbiologi eller at fremskaffe foreløbige data, der kan føre til større, klinisk retningsgivende forsøg.

Vi er klar over, at kravet om offentlig registrering af forsøg, hvis forudbestemte/prædefinerede mål er at undersøge sygdomsbiologi eller at igangsætte yderligere forskning, kan forsinke de kræfter, der driver innovation. Derfor må den enkelte tidsskriftsredaktør fra gang til gang træffe beslutning om, hvorvidt et ikkeregistreret forsøg i denne kategori er kvalificeret til redaktionel vurdering med henblik på publikation. Forfatterne, hvis forsøg ikke er blevet registreret, bliver nødt til at overbevise redaktøren om, at de havde en god grund til at beslutte ikke at registrere deres forsøg. ICMJE vil videreføre denne politik i de næste to år. Vi vil derefter fremlægge vores erfaringer.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

De oplysninger, som kræves til registrering af forsøg, fremgår af vores leder fra september 2004 [1]. Medlemmerne af WHO's rådgivende registreringsgruppe (registration advisory group) har for nylig opstillet 20 punkter til minimumsregistrering af kliniske forsøg (Tabel 1). Disse obligatoriske punkter er i overensstemmelse med de krav, vi stillede i lederen sidste år. ICMJE støtter WHO's oplysningsskema til minimumsregistrering og har overtaget det som ICMJE's krav: vi vil overveje at publicere resultaterne af et forsøg, hvis forfatterne registrerer det fra påbegyndelsen ved at udfylde samtlige 20 punkter i WHO's oplysningsskema til minimumsregistrering. Vi gennemgår som individuelle redaktører oplysningerne i registreringsfeltene, når vi skal tage beslutning om at antage forsøget til publikation. Vi vil betragte et oplysningsskema til registrering som ikkefyldstgørende, hvis der er ikkeudfyldte felter, eller felter, der indeholder ikkeinformativ terminologi. Hvis en forsker allerede har registreret et klinisk forsøg i et offentligt ejet og offentligt tilgængeligt register ved at udfylde de oplysningsfelter, som vi opstillede i vores leder fra 2004, vil vi betragte registreringen som fyldstgørende, såfremt hvert felt indeholder brugbare oplysninger.

Fyldstgørende udfyldelse af oplysningsfelterne er vigtigt. Det burde det ikke være, men det er det. Den offentligt tilgængelige database [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) [2] indeholder mange steder ikkefyldstgørende oplysninger i nogle af de vigtigste felter. En søgning viser, at visse felter vedrørende medicinalfirmaer indeholder meningsløse formuleringer, f.eks. »medikament under udforskning« i stedet for medikamentets navn, på trods af at det i amerikansk lovgivning kræves, at »interventionsnavnet« skal oplyses [3]. Mange firmaer og andre instanser udfylder dog oplysningsfelterne fyldstgørende. Oplysningerne skal indeholde information, der er brugbar for patienter og sundhedspersonale. Og så er det nødvendigt at kende interventionsnavnet, hvis man skal søge på den pågældende intervention.

Vi er klar over, at kliniske forsøgsregistre har mange anvendelser, men uanset anvendelsen er en verdensomspændende, ensartet standard for en minimumsdatabase en nødvendighed. Vi har medvirket i WHO's indsats for at etablere en klinisk relevant proces til forsøgsregistrering. ICMJE støtter dette projekt. Når det er tilendebragt, vil vi evaluere processen, og hvis den lever op til vores primære mål, vil vi tage den i brug.

Vi anførte vores krav til et fyldstgørende forsøgsregister i vores leder fra september 2004, og de forbliver uændrede. Registreret skal være tilgængeligt for elektronisk søgning og til rådighed for offentligheden uden vederlag. Det skal være åbent for alle og ikke for vinding. Derudover skal validiteten af de registrerede data sikres.

Formålet med at oprette et register over kliniske forsøg er at fremme den almene velfærd ved at sikre, at alle kan finde nøgleinformation om ethvert klinisk forsøg, hvis primære formål er at forme den lægelige beslutningsproces. Vi vil gøre vores til, at dette mål opnås. Vi tilskynder alle parter til at regi-

strere nye og igangværende kliniske forsøg. Hvis der hersker tvivl om, hvorvidt et forsøg er »klinisk retningsgivende«, så registrer det. Undlad anvendelsen af meningsløse fraser til at beskrive vigtig information. Enhver forsøgsdeltager og enhver forsker bør stille sig selv spørgsmålet: »Er dette kliniske forsøg registreret fyldstgørende?«

\*) The International Committee of Medical Journal Editors består af:

*Catherine De Angelis*, Editor-in-Chief, JAMA  
*Jeffrey M. Drazen*, Editor-in-Chief, New England Journal of Medicine  
*Frank A. Frizelle*, Editor, The New Zealand Medical Journal  
*Fiona Godlee*, Editor, BMJ  
*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, 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. The International Committee of Medical Journal Editors. Registrering af kliniske forsøg. Ugeskr Læger 2004;166:3283-4.
2. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) /maj 2005.
3. [www.fda.gov/cder/guidance/4856fnl.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/4856fnl.htm) /maj 2005.