

Skráning klínískra rannsókna

Yfirlýsing Alþjóðanefndar ritstjóra læknisfræðirita

NÁUNGAKÆRLEIKUR og trúnaðartraust eru grunnforsendur rannsókna á mönnum. Náungakærleikur veldur því að fólk tekur af fúsum og frjálsum vilja þátt í rannsóknum í trausti þess að þátttakan leiði til aukins heilbrigðis annarra og einnig þess að rannsakendur setji þátttakendur í eins litla hættu og kostur er. Náungakærleikur og trúnaðartraust af þessum toga gerir klínískar rannsóknir mögulegar og leggur rannsóknarstarfsemi þær skyldur á herðar að rannsóknum sé hagað í samræmi við siðareglur og að niðurstöður séu birtar með siðlegum hætti. Það siðastnefnda felur í sér að allar fyrirbyggjandi niðurstöður úr klínískum rannsóknum séu birtar, einnig þær sem eru neikvæðar fyrir framleiðsluvörur þeirra sem rannsóknirnar kosta.

Því miður á sér stað val á þeim niðurstöðum rannsókna sem birtar eru og það veldur því að þekking þeirra sem taka klínískar ákvarðanir verður brengluð. Almenn talið eru rannsakendur (og ritstjórar fræðirita) ákafir í að birta niðurstöður rannsókna sem annaðhvort leiða í ljós mikla virkni nýrrar meðferðar (jákvæðar rannsóknir) eða jafngildi tveggja meðferða (non-inferiority rannsóknir). Rannsakendur (og fræðirit) sýna hins vegar yfirleitt minni áhuga á rannsóknum sem sýna að ný meðferð er lakari en viðtekin meðferð (neikvæðar rannsóknir) og enn minni áhuga á rannsóknum sem ekki leiða til afgerandi niðurstöðu, jákvæðrar eða neikvæðrar, vegna þess að rannsókn án niðurstöðu leiðir ekki sjálfkrafa til breytinga á starfi lækna. Burtséð frá vísindalegu gildi rannsókna sem gætu stefnt fjárhagslegum hagsmunum í tvísýnu er langlíklegast að niðurstöður þeirra liggi í þagnargildi og komi aldrei fyrir almenningssjónir. Almennur ætti hins vegar að fá vitneskju um tilvist allra rannsókna sem gerðar eru og helstu niðurstöður þeirra, burtséð frá fjárhagsmunum þeirra sem kosta þær.

Það er sérstaklega brýnt fyrir rannsóknir sem beinast að inngripum sem gætu orðið hluti af mikilvægri klínískri meðferð að barist sé gegn valkvæðri birtingu niðurstaðna. Vanalega er það samanlögð þekking úr mörgum rannsóknum sem breytir læknisfræðinni fremur en einstakar rannsóknir. Þegar kostendur rannsókna eða rannsakendur sjálfir leyndu tilvist rannsókna geta þær ekki haft áhrif á hugsanahátt sjúklinga, lækna eða annarra rannsakenda né heldur breytt þankagangi þeirra sérfræðinga sem semja klínískar leiðbeiningar eða taka ákvarðanir um gildissvið trygginga. Séu allar rannsóknir skráðar í opinbera skrá eða gagnagrunn þegar þær hefjast verður tilvist þeirra hluti af opinberri þekkingu og þá geta hinir

fjölmörgu sem hagsmuna hafa að gæta af klínískum rannsóknum kynnt sér alla fyrirbyggjandi þekkingu. Sem stendur vantar mikið upp á að svo sé, það er að heita má rannsakendum í sjálfvald sett hvort rannsóknir eru skráðar, skrásetning upplýsinga og aðgengi að þeim er mismunandi og opinberar skrár innihalda einungis lítinn hluta allra rannsókna sem gerðar eru. Með birtingu þessarar greinar samtímis í öllum fræðiritunum sem aðild eiga að Alþjóðanefnd ritstjóra læknisfræðirita (International Committee of Medical Journal Editors, skammstafað ICMJE) leggur nefndin til að tekin verði upp víðtæk skráning rannsókna í því skyni að hamla gegn valkvæðri birtingu niðurstaðna. Öll ellefu tímaritin sem aðild eiga að ICMJE ætla að koma sér saman um samræmda skráningu rannsókna svo ná megi þessu markmiði.

Tímaritin sem aðild eiga að ICMJE ætla að setja það skilyrði að rannsóknir verði skráðar í opinbera rannsóknaskrá áður en þau taka afstöðu til þess hvort niðurstöður þeirra verði teknar til birtingar. Rannsóknir ber að skrá áður en eða um leið og byrjað er að skrá sjúklinga til þátttöku í tilraunum. Þessi skilyrði eiga að gjalda fyrir allar rannsóknir sem hafnar verða eftir 1. júlí 2005. Tímaritin munu gera þá kröfu til rannsókna sem hefjast fyrir þann tíma að þær verði skráðar eigi síðar en 13. september 2005, að öðrum kosti verði niðurstöður þeirra ekki birtar. Við getum ekki talað fyrir aðra en okkur sjálf en við hvetjum ritstjóra annarra tímarita á sviði lífvísinda að taka upp svipaða stefnu. Í þessu skyni skilgreinir ICMJE klíníska rannsókn þannig að hugtakið taki til allra rannsóknaráætlana sem krefjast þátttöku manna í inngrips- eða samanburðarhópum í því augnamiði að rannsaka samhengi orsaka og áhrifa læknisfræðilegs inngrips á heilsu. Undanþegnar verða rannsóknir sem hafa annan tilgang, svo sem að rannsaka lyfjahvörf eða alvarlega eitrun (til dæmis lyfjarannsóknir í fasa I).

ICMJE bendir ekki á eina tiltekna rannsóknaskrá en tímaritin ætla að krefjast þess að höfundar setji rannsóknir sínar í skrá sem uppfyllir tiltekin skilyrði. Skráin verður að vera opin öllum almenningi og ókeypis. Hún verður að vera opin öllum sem vilja skrá rannsóknir sínar og lúta stjórn samtaka sem ekki eru starfrækt í atvinnuskyni. Skráin verður að vera þannig úr garði gerð að sannleiksgildi þess sem skráð er sé tryggt og að hægt sé að leita í henni að upplýsingum með rafrænum hætti. Skrá sem hlýtur viðurkenningu verður að innihalda eftirtaldir lágmarksupplýsingar: ótvíræða kennitölu, lýsingu á meðferð og við hvað

Þýðing: Þröstur
Haraldsson

hún er borin saman, skýrt mótaða rannsóknartilgátu, skilgreiningu á meginmarkmiðum og öðrum markmiðum, úrvalsviðmiðum, hæfisviðmiðum, helstu dagsetningum rannsóknarinnar (hvenær skráð, áætlað og raunverulegt upphaf, áætlaða og raunverulega dagsetningu þegar eftirfylgni lýkur, áætlaða og raunverulega dagsetningu þess að upplýsingasöfnun er hætt og dagsetningu síðustu gagna), áætlaðan fjölda þátttakenda í tilraunum, fjárhagslegan stuðning og upplýsingar um stjórnanda rannsóknarinnar og hvernig hægt er að komast í samband við hann. Að því er við best vitum uppfyllir aðeins ein skrá þessar kröfur (1) en hún er fjármögnuð af Læknisfræðibókasafni Bandaríkjanna (United States National Library of Medicine). Aðrar skrár sem til eru eða verða til kunna að uppfylla öll þessi skilyrði.

Skráning rannsókna er aðeins ein leið að markmiðinu sem er fullkomið gegnsæi í rannsóknum og birtingu niðurstaðna. Kostendur rannsókna kunna að bera því við að opinber skráning klínískra rannsókna muni leiða til ónaúðsynlegra tafa í stjórnsýslunni og draga úr samkeppnishæfni þar sem keppinautarnir fá óheftan aðgang að rannsóknaráætlunum þeirra. Við staðhæfum að aukin tiltrú á rannsóknarverkefnum muni bæta þeim upp þann kostnað sem kann að leiða af birtingu niðurstaðna. Sjúklingar sem taka þátt í klínískum tilraunum eiga heimtingu á að fá að vita að framlag þeirra til bættar heilsu verði öllum ljóst þegar teknar eru ákvarðanir um heilbrigðismál. Þekkingin sem aflað hefur verið í krafti náungakærleiks þeirra á að vera öllum aðgengileg. Krafan um skráningu rannsókna færir okkur nær því markmiði.

Nefndin er skipuð eftirtöldum ritstjórum:

Catherine De Angelis, JAMA

Jeffrey M. Drazen, New England Journal of Medicine

Frank A. Frizelle, The New Zealand Medical

Charlotte Haug, Tidsskrift for Den norske legeförening

John Hoey, CMAJ

Richard Horton, The Lancet

Sheldon Kotzin, MEDLINE

Christine Laine, Annals of Internal Medicine

Ana Marusic, Croatian Medical Journal

A. John P.M. Overbeke, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

Torben V. Schroeder, Ugeskrift for læger

Hal C. Sox, Annals of Internal Medicine

Martin B. van Der Weyden, The Medical Journal of Australia

Heimild

1. www.clinicaltrials.gov | júlí 2004.

Þegar þekkingin endar ofan í skúffu

– Vísindaheimurinn hefur áhyggjur af því þegar neikvæðar niðurstöður rannsókna eru ekki birtar

YFIRLÝSINGIN sem birt er hér í opnunni á sér rætur í áhyggjum manna af því að vísindamenn birta ekki niðurstöður rannsókna sem kalla má neikvæðar. Þá er átt við að tiltekin tilraun með nýja meðferð, nýtt lyf eða annað leiði í ljós að nýja meðferðin skilar lakari árangri en sú sem almennt er notuð. Það er í sjálfu sér þekking sem getur verið mjög mikilvæg að viss aðferð dugi ekki. Þá þarf til dæmis ekki að prófa það aftur. Séu niðurstöður slíkra rannsókna ekki birtar er hætta á að menn eyði dýrmætum tíma og fjármagni í að endurtaka þær.

Þeir sem best fylgjast með í vísindaheiminum halda því fram að rannsóknum sem enda í skúffunni án birtingar niðurstaðna fari fjölgandi. Í Ugeskrift for læger, tímariti danska læknafélagsins, er nýlega vitnað í lækninn og vísindamanninn *Ásbjörn Hróbjartsson* sem starfar hjá Cochranefstofnuninni í Kaupmannahöfn sem heldur því fram að þessi vandi sé í raun mun stærri en flestir geri sér grein fyrir. Um þetta sé þó eflitt að fullyrða því enginn viti hversu miklu sé stungið undir stól og aldrei birt.

Hann segir að tvennt sé til í dæminu þegar ákveðið er að birta ekki neikvæðar rannsóknarniðurstöður. Í sumum tilvikum séu heilu rannsóknirnar blásnar af og ekkert birt þegar í ljós kemur að rannsóknartilgátan stenst ekki. Í öðrum tilvikum birta menn ekki nema hluta niðurstaðna en haldi þeim sem ekki henta leyndum.

Ásbjörn hefur ásamt fleirum birt grein í JAMA, blaði bandarísku læknasamtakanna, þar sem fram kemur að algengt sé að vísindamenn breyti stefnu rannsókna þegar í ljós koma neikvæðar niðurstöður. Grein-

arhöfundar skoðuðu 122 rannsóknir og komust að því að í 60% tilvika hafði verið vikið frá upphaflegri rannsóknaráætlun án þess að um það væri getið þegar niðurstöður birtust. Einnig kom í ljós að í helmingi rannsókna var virkni meðferðar lýst á ófullnægjandi hátt og það sama gildi um 65% aukaverkana.

„Þetta eru ákaflega óvönduð vinnubrögð sem sýna að ýmist er um að ræða meðvitaðar blekkingar eða þá að viðkomandi rannsakendur vita ekki hvað felst í því að semja rannsóknaráætlun. Svo getur verið að þeir kunni hreinlega ekki til verka í vísindastarfi. Hver sem skýringin er þá er þetta óviðunandi ástand,“ segir hann.

Eins og fram kemur í yfirlýsingu ICMJE (sem oft er nefnd Vancouver-hópurinn) ætla tímaritin sem fulltrúa eiga í hópnum ekki að birta niðurstöður rannsókna í framtíðinni nema þær verði skráðar í viðurkennda gagnagrunna. Í yfirlýsinguinni er nefnd bandarísk rannsóknaskrá sem hópurinn kveðst treysta en auk þess nefnir Ugeskrift for læger gagnagrunn sem starfræktur er á vegum Lyfjastofnunar Evrópu og nefnist EUDRACT en þar eru allar lyfjarannsóknir í álfunni skráðar.

Það kemur einnig fram í danska læknablaðinu að vænta megi reglna frá Evrópusambandinu um að vísindamönnum sé skylt að birta allar niðurstöður rannsókna sinna. Nú gildir sú regla um þær rannsóknir sem ESB styrkir að styrknjótendur skili inn skýrslu um rannsóknirnar en þar er engin kvöð um að allar niðurstöður séu birtar. Hins vegar er það opinber stefna ESB að öll þekking sem verði til í rannsóknum skuli gerð opinber. **–ÞH**