

Vísindi eða markaðssetning?

– Umræður á Læknadögum um tilgang og mikilvægi klínískra (lyfja)rannsókna

**Þröstur
Haraldsson**

HÉR VERÐUR tekinn upp þráðurinn frá síðasta *Læknablaði* og greint frá málþingum sem haldin voru á Læknadögum. Á miðvikudagsmorgni var spurt áleitinnar spurningar um klínískar rannsóknir, sem sé hvort þær gætu talist vísindi eða væru eingöngu liður í markaðssetningu lyfjafyrirtækja. Kannski hefði verið rétt að setja í titilinn klínískar lyfjarannsóknir því það voru einkum þær sem brugðið var undir smásjá frummælenda.

Fyrstur hóf máls *Guðmundur Þorgeirsson* hjartalækni og velti í upphafi fyrir sér hvernig beri að skilgreina vísindi og vísindalegar rannsóknir. Vitnaði hann þar til ýmissa fræðimanna sem lagt hafa fram sinn skerf til þess að skilgreina þetta svið mannglegrar viðleitni, manna á borð við Byron lávarð, Karl Popper og fleiri. Síðan lýsti hann ýmsum kostum og göllum sem vísindalegar aðferðir búa yfir og mátaði loks klínískar lyfjarannsóknir við líkanið.

Hættunar sem vofa yfir þeim sem stunda klínískar lyfjarannsóknir eru margvíslegar. Helstu vandamálín sem þeim fylgja eru þau að ávinningur rannsóknanna sé of lítil til þess að réttlæta þann tíma, fjármuni og álag á sjúklinga sem fylgja þeim. Einnig er meiri hætta á hagsmunaárekstrum og því sem oft er nefnt „bias“ en Guðmundur kallaði því fallega nafni *sveigð* en ef um grunnrannsóknir er að ræða. Klínískar lyfjarannsóknir geta leitt menn inn á þá braut að skoða sömu gögnin aftur og aftur. Rangtúlkanir gagna geta líka leitt til falskrar niðurstöðu sem getur átt rætur sínar í göllum í skipu-

lagi eða tölfræðilegri úrvinnslu, sveigð og hagsmunaárekstrum eða veikburða ritrýni hjá fræðiritum. Síðast en ekki síst getur margt haft áhrif á það hvað af niðurstöðum rannsókna er birt.

Akademían og iðnaðurinn

Meginniðurstaða Guðmundar var sú að klínískar rannsóknir og meðferðartilraunir gætu vissulega átt rétt á sér væru þær vel gerðar og uppfylltu allar kröfur hinnar vísindalegu aðferðar. Til þess að tryggja vönduð vinnubrögð þyrfti fyrst og fremst skýra löggjöf og regluverk utan um rannsóknir þar sem skýrt er kveðið á um umboð þeirra sem eiga að hafa eftirlit með vísindarannsóknnum. Nauðsynlegt væri að skrá allar rannsóknir áður en þær eru gerðar til þess að auðvelda vísindaheiminum að fylgjast með gangi þeirra og hvað væri birt. Síðast en ekki síst væri það lyklatríði að allir þeir sem þátt taka í klínískum rannsóknnum tileinkuðu sér vandaða fagmennsku og heidarleika og að þeir fylgdu hugsjónum og siðareglum vísindanna til hins ítrasta. Skilyrði þess að menn gætu tileinkað sér vönduð vinnubrögð væru menntun, þjálfun og aftur menntun.

Karl Andersen hjartalækni var næstur í pontu og hóf máls á því að greina í sundur akademískar rannsóknir og iðnaðarrannsóknir. Akademískar rannsóknir eru ýmist forklínískar eða klínískar en iðnaðarrannsóknir snúast um að mæla áhrif lyfja eða nýrrar tækni. Akademískar rannsóknir eru ávallt að frumkvæði læknis sem einnig ber ábyrgð á fjármögnun þeirra. Iðnaðarrannsóknir eru að frumkvæði lyfja- eða hátæknifyrirtækja sem fjármagna þær sjálf með hagnaðarsjónarmið að leiðarljósi. Loks þarf vísindalegt sjálfstæði læknisins að vera tryggt til þess að hægt sé að kalla rannsókn akademíska en í iðnaðarrannsóknnum eru læknar frekar í hlutverki verktakans.

Markmið þátttakenda í klínískum rannsókn geta verið afar mismunandi. Fyrir læknum vakir að auðga vísindin, bæta við þekkinguna, efla eigin hæfni og afa sér tekna. Lyfjafyrirtækin hugsa mest um hagnað og sölu en einnig að efla vísindin. Loks tæki háskólinn þátt í rannsóknnum í því skyni að auka við læknisfræðilega þekkingu, bæta kennslu og þjónustu sína við samfélagið. Sameiginlegir hagsmunir þessara þriggja aðila eru framfarir, fræðsla og ný lyf.

Greininni fylgja svipmyndir frá Læknadögum. Hér má sjá þá Pál Helga Möller, Ólaf G. Guðmundsson og Ómar Ívarsson.





Ólafur Stefánsson, Pétur Heimisson, Sverrir Jónsson og Viðar Jensson verkefnisstjóri tóbaksvarna hjá Lýðheilsustöð. Pétur bar hitann og þungann af málþingi um tóbaksvarnir.

Niðurstöður síður birtar

Hvað varðar iðnaðarrannsóknir sagði Karl að þær gætu haft í för með sér ýmsan ávinning fyrir lækna, auk þess sem áður er nefnt. Þar má nefna tengsl við alþjóðlega rannsóknarhópa og að þeir geti tekið þátt í rannsóknum á þröngu áhugasviði sínu. Áhætturnar væru á hinn bóginn talsverðar. Þar ber hæst vísindalegt ósjálfstæði sem birtist í því að læknar hafa lítil áhrif á undirbúning og framkvæmd rannsókna og birtingu niðurstaðna. Þeir væru oftast en ekki fjárhagslega ósjálfstæðir verktakar og gætu í ofanálag lent í bullandi hagsmunaárekstrum vegna þess að tilgangur rannsókna er að auka hagnað fyrirtækjanna sem kosta þær.

Karl greindi frá rannsókn sem gerð var á áreiðanleika lyfjarannsókna sem fjármagnaðar voru af lyfjafyrirtækjum á árunum 1966-2002 (1). Hún leiddi meðal annars í ljós að niðurstöður slíkra rannsókna voru síður birtar í fræðiritum en þegar aðrar rannsóknir áttu í hlut og að niðurstöður sem hagstæðar voru kostanda voru líklegri til að birtast en þær neikvæðu. Niðurstaða Karls var þó sú að læknar ættu að taka þátt í rannsóknum og fylgja þeim reglum sem settar eru fram í Helsinki-yfirlýsingu Alþjóðafélags lækna og þeim sem nefndar eru Good Clinical Practice.

Hvað um minn sjúkling?

Ari Jóhannesson lyflæknir var næstur á vettvang og ræddi klínískar rannsóknir eins og þær líta út af sjónarhóli lækna „á gólfinu“ ef svo má segja. Þeir þyrftu stöðugt að taka ákvarðanir um lyf sem þeir ávísu sjúklingum sínum og þær ákvarðanir byggðust á faglegu mati þeirra eftir að hafa kynnt sér niðurstöður rannsókna. Fleira kæmi þó til, svo sem reynsla sjúklinga viðkomandi læknis. Læknar þyrftu að spyrja sjálfa sig ákveðinna spurninga þegar þeir legðu mat á eiginleika lyfja, svo sem hvort þær niðurstöður sem birtar eru um rannsóknir væru réttar og hvort þær skiptu máli fyrir sjúklinginn sem í hlut á.



Heiðursgesturinn Davíð Oddsson ræðir við Hildi Viðarsdóttur og Katrínu Fjeldsted við setningu Læknadaga.

„Gagnast þessi niðurstaða mínum sjúklingi? Hefði hann verið gjaldgengur í rannsóknina? Hvað um aldraða sjúklinga, þola þeir þessa meðferð? Getur samburður við önnur lyf verið nærtækari en við lyfleysu? Hver er ábyrgð mín gagnvart þeim sjúklingum sem fá lyfleysu?“ eru spurningar sem læknar verða að spyrja sig og bætti því við að læknar yrðu að velta hlutunum fyrir sér fordómalaust því sveigð stafaði oft af fordómum og þekkingarleysi.

Eftir kaffihlé var boðið upp á „a word from our sponsor“ en þá talaði Daninn Michael Busch-Sørensen frá lyfjafyrirtækinu MSD sem styrkti málþingið. Hann lýsti nokkuð þeim heimi sem lyfjafyrirtækin starfa í og einkennist þessi misserin af harðnandi samkeppni, samruna fyrirtækja og auknum kröfum og eftirliti hins opinbera. Ein afleiðingin af þessu væri sífelld viðleitni lyfjafyrirtækjanna til að spara og það hefði meðal annars leitt til þess að rannsóknir hefðu verið að flytjast frá Vesturlöndum til Kína, Indlands og Rússlands þar sem kostnaður er minni.

MSD hefur gert margar lyfjarannsóknir hér á landi og Busch-Sørensen sagði að helstu kostirnir við að gera þær hér væru góð skráning, hröð en vönduð vinnubrögð og jákvætt vísindaumhverfi. Ókostirnir væru hins vegar hátt verðlag, einsleit þjód og lítil markaður vegna fámennis.



Sigríður Dóra Magnúsdóttir, Haukur Hjaltason og Arnór Víkingsson sem leiddi Læknadaga frá 2002-2005.

Terry Ruskin frá Texas smakkar á íslenskum hákarli. Ruskin var einn af erlendum gestafyrirlesurum Læknadaga og hefur barist lengi á tóbaksvígveginum. Hann kallar ekki allt ömmu sína og sporðrenndi hákarlinum eins og hverju öðru lostæti.



Blómlegt vísindastarf

Næst flutti *Ingileif Jónsdóttir* líffræðingur og fyrirverandi formaður Vísindasíðanefndar erindi þar sem hún reyndi að meta bein og óbein áhrif rannsókna á íslenskt vísindasamfélag. Eins og aðrir frummælendur byrjaði hún á skilgreiningum og ræddi um flokkun klínískra lyfjarannsókna í fjóra fasa. Hún taldi upp þá sem taka þátt í þessum rannsóknum en þeir eru fjölmargir, allt frá lyfjafyrirtækjum til sjúklinga með viðkomu í heilbrigðisstéttum, heilbrigðisstofnunum, rannsóknarstofum og skólastofum. Hún taldi upp helstu ástæður þess að klínískar rannsóknir væru gerðar á Íslandi en þær eru þessar:

- Hér er að finna fjölpætta sérfræðikunnáttu þar sem íslenskar heilbrigðisstéttir hafa sótt framhaldsmenntun til bæði Evrópu og Bandaríkjanna.
- Jákvætt viðhorf íslenskra lækna til rannsóknavinnu.

- Tæknivætt heilbrigðiskerfi sem nær til allrar þjóðarinnar.
- Jákvætt viðhorf Íslendinga til þátttöku í vísindarannsóknum.
- Öflug og virk sjúklingasamtök auðvelda aðgengi að sjúklingum.
- Náð samband milli lækna og sjúklinga leiðir til betri fylgni við fyrirmæli og minna brottfalls úr rannsóknum.
- Smæð landsins og stuttar vegalengdir auðvelda framkvæmd og samskipti.

Ingileif sagði að rúmlega helmingur allra klínískra rannsókna hér á landi færi fram á Landspítala en þar voru skráð um 480 rannsóknarverkefni árið 2004 og í þeim tóku um 500 starfsmenn beinan þátt. Af þeim fjölda eru 70% lækna. Þessu fylgir að sjálfsögðu heilmikil velta sem að vísu sveiflast töluvert á milli ára. Hún áætlaði að heildarkostnaður við þær klínísku rannsóknir sem gerðar eru á Landspítala væri á bilinu 63-175 milljónir króna á ári. Hún upplýsti að á árinu 2004 hefðu greiðslur frá lyfjafyrirtækjum til spítalans numið 67,2 milljónum króna en úr Vísindasjóði spítalans kom 17,1 milljón. Í fyrra voru samsvarandi tölur 39,2 og 34,6 milljónir króna.

Uppsveifla á Íslandi

Ingileif sagði að heilbrigðisþjónustan stæði alltaf frammi fyrir því vali að láta öðrum þjóðum eftir að sinna rannsóknum eða taka þátt í þeim. Síðarnefnda kostinum fylgdi margvíslegur ávinningur: aukin þekking á nýjungum í lyfjapróun og meðferðarmöguleikum sem auk þess bærust fyrr til landsins en ella; vaxandi skilningur á flóknu rannsóknar- og þróunarferli frá hugmynd til markaðssetningar; öguð vinnubrögð og uppbygging gæðakerfis því rannsóknum fylgir mikið reglverk, upplýsingaskylda, nákvæm skráning, stöðlun aðferða og mælinga, rekjanleiki, gæðaæftirlit og tilkynningarskylda.

Hún velti líka fyrir sér hvernig hægt væri að leggja mat á gæði og árangur rannsókna en það mætti merkja á þáttum á borð við birtingu vísindagreina í ritrýndum fræðiritum, öflun styrkja úr erlendum og innlendum samkeppnisjóðum, fjölda nemenda sem ljúka æðri menntagráðum og umfang nýsköpunar sem mældist í fjölda einkaleyfa og starfsemi hátækni- og þekkingarfyrirtækja. Á öllum þessum sviðum væri greinileg uppsveifla síðustu ár og augljóst að rannsóknir í heilbrigðisvísindum væru í sókn hér á landi.

Niðurstaða Ingileifar var sú að bein og óbein áhrif klínískra rannsókna á íslenskt samfélag væru mikil. Hér færi fram umfangsmikil vísindavinna með tilheyrandi atvinnusköpun og þekkingariðn-

aði. Þetta stuðlaði að uppbyggingu þekkingar og færni í heilbrigðiskerfinu og fjölgaði tækifærum til vísindarannsókna og þjálfunar ungra vísindamanna. Ingileif sagði þekkingu, færni og sjálfstæði rannsakenda, heiðarleika og vönduð vinnubrögð vera lykilatriði. Vonandi leiddi þetta allt á endanum til þess að hér á landi gætum við búið við bestu heilbrigðisþjónustu sem hægt væri að veita.

Síðferðileg álitamál mýmörg

Að máli Ingileifar loknu flutti Ólöf Ýrr Atladóttir starfsmaður Vísindasiðanefndar framsögu um síðferðilega hlið vísindarannsókna. Hún lagði áherslu á að þótt við byggjum við traustar reglur um upplýst og óþvingað samþykki þyrftu þær stöðugt að vera til umræðu og lækna yrðu að hafa hugfast í öllu rannsóknarstarfi að verja trúnaðarsamband sitt við sjúklinga. Hún sagði að stöðugt skytu upp kollinum margvísleg álitamál sem vörðuðu hluti á borð við greiðslur til lækna fyrir rannsóknastörf, þátttöku barna í lyfjarannsóknum, notkun lyfleysu, lyfjaerfðafræði og þannig mætti áfram telja.



Kristinn Tómasson og Gunnar Guðmundsson.

Hvatti hún lækna til að fylgjast vel með heimasíðu Vísindasiðanefndar því þar væru birtar ýmsar reglur sem nefndin hefur sett um klínískar rannsóknir. Slóð nefndarinnar er www.visindasidanefnd.is

Heimild

1. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167-70.

Dýrt heilbrigðiskerfi?

Í *Læknablaðinu* sem kom út í byrjun febrúar gagnrýnir fyrrverandi landlæknir Hagstofuna fyrir að reikna útgjöld til heilbrigðismála á rangan hátt og fá þannig óeðlilega háa útkomu. Telur hann ekki um neina soun að ræða í rekstri heilbrigðisþjónustunnar.

Líta má á málið frá nokkuð öðru sjónarhorni. Fyrir nokkrum árum gaf The Fraser Institute í Kanada út mat á heilbrigðiskerfum OECD-landanna. Stofnunin bendir á að í Kanada fer um 42,5% útgjalda til að þjóna fólki eldra en 65 ára. Hver einstaklingur á þeim aldri þarf fimm sinnum meiri þjónustu að meðaltali en þeir í yngri aldersflokkunum.

Fjöldi 65 ára og eldri er mjög misjafn í löndum OECD. Hér á landi eru 11,7% mannfjöldans á þessum aldri árið 2005. Í Svíþjóð er þessi hópur 17,4%, á Ítalíu 19,4%. Meðalfjöldi 65 ára og eldri er 14,6% innan OECD landa. Þessi aldurssamsetning hefur því mikil áhrif á hve mikið kostar að reka heilbrigðiskerfið og ætti því að vera okkur hagstæð. Fraser Institute tekur því meðaltalið og reiknar út að kostnaður við rekstur heilbrigðiskerfis landanna sé hæstur á Íslandi og í Kanada frá þessu sjónarmiði.

Spá OECD um hlutfall aldraðra hér á landi er sú að árið 2015 verði þeir 13,9%, árið 2020 15,8%. Að óbreyttu er því ljóst að kostnaður við rekstur heilbrigðiskerfis okkar mun vaxa mjög mikið næstu árin og verða kannski sá hæsti innan þessa hóps ef ekki verður gripið til hagræðingar í rekstri kerfisins.

Landspítali fær nærri þriðjung af því fé á fjárlögum sem lagt er til. DRG-kerfið hefur verið tekið í notkun í nágrennalöndum okkar en það gildir eingöngu fyrir líkamlega bráðaþjónustu. Í Stokkhólmi er einkarekinn spítali sem þjónar um 300 þúsund íbúum. Verð á DRG-einingu er það lægsta í Svíþjóð, um 300 þúsund krónur, en opinberu spítalarnir fá 10% herra. Það vill svo til að forstjóri spítalans er kollegi okkar, Birgir Jakobsson. Á opinberu spítölunum í Svíþjóð hefur kerfið einnig verið tekið upp og við það hefur framleiðni aukist um 10-15% að mati sérfræðinga OECD sem skoðuðu málið. Biðlistar hafa horfið. Samkvæmt mínum útreikningum sem byggðir eru á ársreikningi og upplýsingum fjármáladeildar kostar DRG-einingin á Landspítala um 450 þúsund krónur. Þurfum við því ekki að skoða rekstur kerfis okkar?



Ólafur Örn Arnarson

Höfundur er sérfræðingur í þvágæfaskurðlækningum.