

Industribeslut att stoppa studier – viktigt informera om att och varför så sker

Kontaktytorna mellan forskarsamhället och industrin är många, och oftast föreligger ett fruktbart och korsbefruktande samarbete. Men självfallet finns också möjlighet till konflikter när forskarens »frihet» och industrins ekonomiska intressen kan ge anledning till olika ställningstaganden och olika prioriteringar.

En situation som kan vara problematisk är om en klinisk studie inte progredierar som avsett, en annan om effekten av en studerad substans är mindre bra än vad som antagits vid beräkning av studiepopulationens storlek, en tredje om oförutsedda biverkningar uppträder.

Ekonomiskt betingade omprioriteringar

Den vetenskapliga frågeställningen kan vara både intressant och viktig, men den industriella parten kan göra omprioriteringar av bl a ekonomiska skäl, och därför dra in det ekonomiska bidraget och därmed stoppa en studie i förtid. I en sådan situation är det i princip omöjligt att få oberoende externt stöd att slutföra studien, och i varje fall skulle det leda till en avsevärd tempoförlust.

Ett sätt att ta ställning till i förväg uppställda kriterier för förtida avbrytande av en studie är att genomföra en s k interimsanalys, som är ett rimligt tillvägagångssätt när ens beräkning av studiestorlek bygger på bräcklig grund. Man skall dock vara medveten om att detta påverkar studiens storlek om den tillåts fortsätta.

Ett färskt exempel

Dessa allmänna reflektioner baseras på ett färskt exempel där jag som kliniskt huvudansvarig varit involverad, och där jag tycker att det är viktigt att en

Författare

DAVID BERGQVIST

professor i kärkirurgi, institutionen för kirurgiska vetenskaper, enheten för kirurgi, Uppsala universitet.

principiell diskussion kommer till stånd och förs öppet.

PRISM-studien (PRolonged Innohep following Surgery for Malignancy, IN 9702 INT) hade som målsättning att studera om patienter som opererades för malign buk-/bäckensjukdom hade nytta av förlängning av perioden för profylax mot venös tromboembolism från cirka en vecka till cirka en månad.

För närvarande pågår en diskussion om vissa patientgrupper skulle dra nytta av förlängd profylax [1], och det är därför viktigt att den utvärderas på ett vetenskapligt korrekt sätt innan förlängd profylax smyger sig in i rutin-sjukvård, kanske av kommersiella skäl.

Närmare hälften ingick

I den specifika studien var inklusionshastigheten initialt lägre än förväntat, men studien var väl igång (ca 300 av 732 patienter var inkluderade).

En planerad interimsanalys av den totala tromboserfrekvensen skulle göras inom en månad för att man skulle kunna ta ställning till om studiestorleken var rimlig (när studien planerades fanns inga egentliga data att tillgå, utan vissa antaganden fick göras, bl a på basis av resultat i studier av höftplastikpatienter).

Studieresultaten är inte kända än, men oavsett om resultaten är positiva eller negativa, signifikanta eller ej, är de viktiga att addera till den sammanlagda kunskapsbanken. Med största sannolikhet kommer resultaten från denna studie att bli tillgängliga, men detta utesluter givetvis inte att principfrågan ändå debatteras.

Risk för skevt urval i metaanalyser

Ett liknande exempel har för övrigt diskuterats i en ledare i Lancet nyligen [2]. Att stoppa en för övrigt vetenskapligt korrekt upplagd studie i förtid har också ett allmänt intresse i vår tid av s k evidensbaserad medicin, där metaanalyser är ett viktigt vetenskapligt instrument.

Eftersom det finns en tendens att publicera positiva resultat i större välrenommerade tidskrifter och negativa i mindre eller inte alls kan detta leda till

”En form av jäv som har blivit betydligt svårare att komma åt är industrins selektiva offentliggörande av vetenskaplig dokumentation, där alltså en tendens – i och för sig förståelig – finns att bortse från negativa resultat eller resultat från avbrutna studier.”

en förstoring av en positiv effekt vid en sammanslagning av resultaten. Studier som stoppas prematurt kommer inte alls med även om upplägningen ur vetenskaplig synvinkel varit helt korrekt.

Hur vanligt detta är, är inte helt lätt att få en uppfattning om. En viktig bedömning av fördelar och risker med nya teknologier måste emellertid bygga på resultaten från *alla* utförda studier.

Etiska aspekter

En viktig etisk aspekt har att göra med de patienter som accepterat att ingå i studien och genomgå bilateral flebografi för att bidra till att öka kunskapen inom ett viktigt kliniskt område. En annan etisk aspekt gäller de individuella studiedeltagarna (läkare och sköterskor), som har lagt ned arbete, intresse och engagemang för att få studien att löpa, med målsättning att bidra till att besvara frågan om vissa patientgrupper under vissa betingelser behöver förlängd tromboprofylax.

Central registrering av studier?

Hur dylika situationer hanteras är förstas en delikat uppgift och bygger på

en förtroendefull samverkan mellan representanter för industrin och för forskarna. I det aktuella fallet stoppades studien utan förvarning eller diskussion med involverade kliniker.

Detta väcker till liv frågan om nödvändigheten att centralt registrera studier, men också att ha ett kontrollsystem så att studieresultaten rapporteras, och om så inte är fallet en öppen redovisning sker varför. I princip finns svenska studier registrerade hos regionala etiska kommittéer och hos Läkemedelsverket.

En annan möjlighet skulle vara att ha en helt oberoende och fristående organisation, vars uppgift skulle vara att ha kontroll över pågående studier. En tredje möjlighet är att tillskapa universitetsbaserade institutioner med uppgift att genomföra studier, eller att som vetenskapligt ansvariga se till att studier blir genomförda, och där industriell finansiering skulle vara en viktig del av ekonomin.

Jäv

Av olika skäl, och med rätta, har frågan om forskares jäv uppmärksammats [3], och jävsdeklaration förekommer allt oftare (t ex i artiklar, i SBU-projekt och vid bedömning av forskningsbidrag). En form av jäv som har blivit betydligt svårare att komma åt är industrins selektiva offentliggörande av vetenskaplig dokumentation, där alltså en tendens – i och för sig förställic – finns att bortse från negativa resultat eller resultat från avbrutna studier.

Korrekt och snabb information om studieresultat är viktigt, men det är också viktigt att informera om varför studier avbryts eller stoppas i förtid. Detta torde vara ett gemensamt långsiktigt intresse för forskarsamhället, för industrin och inte minst för patienterna.

Referenser

1. Bergqvist D. I vissa fall behövs förlängd trombosprofylax. *Läkartidningen* 1997; 94: 1173-4.
2. Editorial. Drug-company decision to end cancer trial. *Lancet* 1994; 354: 1045.
3. Johnston W, Hertzner N, Rutherford R, Smith R, Yao J. Joint Council guidelines for disclosure of conflict of interest. *J Vasc Surg* 2000; 32: 213-5.

Se även medicinsk kommentar, sidan 5278, och reportage, sidan 5358.

Lösningen på dagens sjukvårdsproblem:

”Hälsopeng” ger patienterna möjlighet att rösta med fötterna

Anders Milton för ett tankeväckande resonemang om »morgondagens vårdstruktur» i ledaren i *Läkartidningen* 41/00 (sidan 4537). Han konstaterar att dagens vårdssystem skapades under en tioårsperiod efter andra världskriget och undrar om detta halvsekelgamla system passar dagens och framtidens behov. »Åtminstone i bakhuvudet måste man ställa sig frågan», skriver han, vad vi skulle skapa för vårdstruktur »om vi kunnat börja med ett rent bord och utan landstingsgränsernas inlåsnings».

Detta är ett fruktbart förhållningssätt. Hur skulle man göra om man fick börja om från början?

Milton pekar på ett antal nya förhållanden:

- patienternas ökade krav på god kvalitet, gott omhändertagande, spetskompetens och information
- den medicinska utvecklingen som ger nya möjligheter att skapa högre livskvalitet och förlängt liv för medborgarna
- nya kunskaper och bättre kommunikationer som kan skapa mer kostnadseffektiv och säkrare vård

”Om man vill behålla den solidariska finansieringen av hälsovården finns troligen ingen annan lösning än att införa en hälsopeng eller hälsocheck i analogi med skolpengen. Hälsochecken ger patienterna möjligheten att rösta med fötterna. Landstinget blir konkurrensutsatt och vårdpersonalen får alternativa arbetsgivare.”

- kraven på bättre arbetsmiljö för läkare och andra medarbetare inom vården.

Globalisering och demografi

Vi skulle kunna lägga till ytterligare faktorer som på sikt, på ett dramatiskt sätt, kommer att ändra kraven på hälso- och sjukvården: globaliseringen med ökad nationell och internationell konkurrens, ändrade livsstilmönster och den demografiska utvecklingen. Vidare utvecklingen av informations- och kommunikationsteknologierna som öppnar möjligheter till nya och annorlunda arbetssätt inom vården.

Dagens uppgift

Uppgiften idag, konstaterar Anders Milton, är att finna en vårdstruktur som

Författare

HÅKAN ERIKSSON

professor, Karolinska institutet

PATRIK ENGELLAU

ordförande för Den Nya Valfärden

ERIK BJÖRN-RASMUSSEN

docent i invärtesmedicin

BJÖRN BRAGÉE

smärtläkare, VD för den medicinska portalen Ronden

OLLE ISAKSSON

professor, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

EWA STÄLLDAL

forskningsdirektör.