

Lars Werkö, professor, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Stockholm

Så fort pengarna tryter sätts forskningen på undantag

Och när läkemedelsindustrin går in kommer deras intressen att dominera

■ En fråga som dyker upp med oregelbundna mellanrum [1], mycket beroende på att den inte är löst, är vem som skall betala för de dyra stora multicenterstudier som är nödvändiga för att bevisa att en behandlingsstrategi är verksamt och kostnadseffektiv. Det engelska medicinska forskningsrådet visade en gång vägen med studier av streptomycin vid tuberkulos, och demonstrerade definitivt den randomiserade kontrollerade studiens (RCT) värde. Senare var också samma råd förutseende nog att driva studier av behandlingen av måttligt förhöjt blodtryck. Trots detta är det sällan som forskningsråd eller motsvarande enheter anser sig kunna använda sina medel för stora kliniska behandlingsstudier. I synnerhet när anslagen till råden minskas blir det andra områden som prioriteras.

Industrin betalar – och bestämmer

I stället har de stora läkemedelsföretagen med sina enorma ekonomiska resurser fått stå för kostnaderna för dessa studier. Det kan tyckas självklart att de skall visa att deras läkemedel är verksamma i klinisk verklighet. För företagen har dessa studier också blivit kraftfulla instrument i marknadsföringen av läkemedel [2]. De har följaktligen inte något emot att stå för kostnaderna – så länge de får bestämma och får ersättning i efterhand. Det allmänna betalar ändå så småningom för dessa studier via läkemedelspriserna. Samtidigt avhänder man sig rätten att bestämma vilka studier som bör göras, när de skall göras, hur de skall genomföras och hur resultatet skall tolkas. Hur viktig denna fråga är kan ses av introduktionen av trombolysbehandling vid akut hjärtinfarkt.

Chalmers och medarbetare [1] har visat att det tog mer än tio år från det att denna behandling befanns ha effekt tills den accepterades i rutinsjukvården. Trots att streptomycin länge funnits tillgängligt var det först när Genentech skulle visa att deras trombolysmedel var minst lika bra som tillräckligt omfattande undersökningar gjordes, med följd att metoden accepterades i rutinsjukvård. Dittills hade kliniska forskare och forskningsråd världen över varit kallsinniga, med denna betydande tidsförlust som följd. Detta och andra exempel har inte räckt för att få officiella instanser att inse sammanhangen.

Inte bara kostnad utan också makt

Det är således inte bara fråga om vem som bestrider kostnaden. Det handlar också om vem som skall ha tolkningsföre-

SAMMANFATTAT

Hur resultatet av kontrollerade undersökningar får genomslag bestäms av dem som lägger upp, genomför och tolkar studierna.

Det allmänna har varit tillfreds med att detta görs av dem som betalar studierna, dvs läkemedelsföretag.

Det finns många anledningar för officiella instanser att ta mer direkt ansvar för terapistudier i stället för att betala via läkemedelspriserna.

Proposition 1999/2000:81 om forskning bortser helt från den kliniska forskningens prekära läge.

träde när resultatet av en RCT föreligger. Det kan synas märkligt att detta skulle vara ett problem. Trots allt vad som sagts om RCT-metodens stora företräden uppkommer ändå många gånger under en studie frågor om hur man skall gå vidare. Vem skall då bestämma om t ex data eller deltagare skall utslutas? Vem skall bestämma om studien skall avbrytas eller förändras eller, framför allt, hur data skall presenteras och diskuteras när studien är färdig?

Det kan verka som om systemet med många oberoende kommittéer garanterar objektivitet, men även dessa grupper styrs av medlemmarnas personligheter (och lojaliteter) [3]. Under en studies gång är det viktigt att se till att alla beslut får en så objektiv behandling som möjligt, samtidigt som alla skall ha rätt att delta i diskussionen.

Den randomiserade kontrollerade studien har med rätta upphöjts till att vara ett slags gyllene standard för kliniska behandlingsstudier [4, 5]. Detta innebär emellertid inte att alla RCT, oavsett hur de görs eller i vems regi de organiseras, utan vidare kan godtas. De måste som all annan vetenskap också granskas och deras tillkortakommanden avslöjas. Det finns många indikationer på att resultat av multicenterstudier tolkas efter hur de som drivit studien lägger upp presentationen. När

dessa personer är representanter för ett företag kommer företagets intressen att dominera.

Inte något nytt problem

En som tidigt var intresserad av att analysera den randomiserade kliniska undersökningens för- och nackdelar var Alvan Feinstein [6]. I sin analys påvisade han de skillnader som föreligger mellan behandlingsundersökningar och förebyggande verksamhet. Han visade också på de fundamentala skillnaderna mellan olika sätt att lägga upp och analysera resultaten och ansåg att många kliniker inte accepterade studier som avvek från vad de såg som klinisk rutin. Dessa tankar, som Feinstein formulerade redan i början av 1980-talet, är lika hållbara i dag. De visar sig också bli i den diskussion som nu blossat upp, där man påpekar att det är de som bestämmer hur analysen av resultaten av en RCT presenteras som mest påverkar hur resultaten slår igenom i praktisk sjukvård [7].

Detta gör det än viktigare att undvika att företagens representanter får sista ordet i debatten om en viktig studie. Deras ambition, hur förklädd i vetenskapliga termer den än kan vara, är självklart att framhålla vinsten med den produkt de varit med om att föra in i en brett annonserad RCT. Det är i detta sammanhang som det är så viktigt att säkerställa att intressekonflikter hos författare verkligen belyses, något som trots alla ambitioner förblivit ett grått och ogenomlyst fält.

Feinstein har inte varit ensam om att peka på de tillkortakommanden som RCT har. DerSimonian och medarbetare [8] granskade i början av 1980-talet hur metoder i kliniska randomiserade prövningar av nya metoder rapporterades i europeiska och amerikanska stora medicinska tidskrifter. De valde ut Lancet, British Medical Journal, JAMA och New England Journal of Medicine, och definierade elva detaljer som borde rapporteras för att läsaren skulle få klart för sig hur undersökningen gått till.

I de 67 arbeten som publicerades i dessa tidskrifter under 1979 var dessa detaljer klart angivna i 56 procent, medan de i 10 procent angavs på ett oklart sätt och inte alls omnämndes i en tredjedel (34 procent). Medan minst 80 procent angav statistiska metoder, hade endast 19 procent en uppgift om hur randomiseringen hade gått till. Bristande uppföljning angavs i 79 procent av artiklarna, behandlingskomplikationer i 64 procent. Hur urvalet av deltagarna i undersökningen gjorts uppgavs i endast 37 procent av artiklarna.

I cirka hälften av artiklarna var det således svårt att bedöma resultatens trovärdighet. De amerikanska tidskrifterna var signifikant bättre än de europeiska i detta urval.

Granskningen viktig

Långt senare granskade Moher och medarbetare 11 metaanalyser sammanfattande 127 RCT som studerade interventioner inom ett flertal specialiteter [9]. Kvaliteten på ingående studier bedömdes i förhållande till flera i förväg överenskomna faktorer, i mycket desamma som tidigare undersökare använt. Flertalet studier hade med denna bedömning låg kvalitet, vilket påverkade resultatet av metaanalysen. Positivt resultat av den studerade behandlingen förekom i 37 procent av hela materialet, i 52 procent av artiklarna med låg kvalitet och i 29 procent av artiklarna med hög kvalitet.

Vikten av att granska alla RCT från kvalitetssynpunkt är uppenbar, vare sig de används i en metaanalys eller ej.

I en åtföljande ledare betonade Ioannidides och Lau denna

slutsats [10]. De hoppades att framtiden kommer att innebära högre kvalitet för samtliga randomiserade studier och därmed också för de metaanalyser som kommer att använda dem. Detta har dock knappast blivit fallet.

Hollis och Campbell studerade samtliga rapporter rörande randomiserade kontrollerade undersökningar publicerade under 1997 i samma tidskrifter som tidigare nämnts [8]. Deras avsikt var att bedöma den metodologiska kvaliteten i fråga om analys enligt principen »intention to treat» [11].

Av 249 artiklar nämnde 119 (48 procent) sådan analys. Av dessa utelöt 12 de patienter som inte påbörjade den allokerade interventionen, och tre analyserade inte alla patienter efter allokering. De återstående 99 artiklarna syntes alla analysera efter randomisering, men endast 34 av dem omnämnde detta explicit. I 89 artiklar (75 procent) saknades data för de primära händelser som angetts som slutpunkt. De metoder som skulle kompensera för detta var i allmänhet inadekvata, ledande till risk för subjektivitet. I 29 av dessa 119 studier (24 procent) saknades mer än 10 procent av angivna slutmätpunkter. Ingen skillnad förelåg mellan de fyra tidskrifterna, vars granskare ansågs ha brustit i samma utsträckning.

Författarna drar slutsatsen att principen för analys ofta beskrivs och tillämpas på ett inadekvat sätt, ledande till osäkerhet om hur subjektivt resultaten bedömts [11].

Mats Eliasson har refererat några fall av dubbelpublicering av samma resultat, vilket hotat trovärdigheten i flera systematiska översikter [12]. Ju mer man granskar den snabbt växande

Det fordras en upplyst och genomgripande analys från officiella finansörer av forskning och/eller sjukvårdsansvariga av vad det nuvarande systemet egentligen innebär innan man kan tänka sig en förbättring. En sådan analys kommer dock inte att bli av, eftersom varken företagen eller samhällets finansexpertis i olika länder tycks vilja ändra nuvarande förhållande.

de litteraturen, desto fler tveksamheter upptäcker man. Detta får dock inte leda till att alla översikter stämplas som övertolkningar, tvärtom bör det sporra till fortsatt kritisk granskning.

Stämmer »abstracts»?

Det är emellertid inte alltid man kan finna de viktigaste studierna när man vill göra en strukturerad översikt, om de ens är publicerade. I detta sammanhang är »abstracts», sammanfattningarna, av intresse, eftersom dessa leder urvalet. Pitkin, Branagan och Burmeister [13] granskade abstracts till 44 artiklar publicerade 1997 i vardera sex stora tidskrifter, utöver de tidigare nämnda [8] även Annals of Internal Medicine och Canadian Medical Journal, och jämförde innehållet med vad som angavs i artikeln. De kontrollerade dels om uppgifterna i abstracts återfanns i artikeln, dels om de stämde överens. I varierande omfattning (mellan 18 och 68 procent) stämde inte abstracts med artikelinnehållet i de olika tidskrifterna. Uppgifter utelämnades, tillkom eller angavs felaktigt i abstracts.

De utvalda artiklarna var anonyma i utvärderingen, vilket gjorde det omöjligt att avgöra vilka tidskrifter som var sämst avseende manuskriptgranskningen. Resultatet är en påmin-

Annons

Annons

nelse både för tidskriftsredaktörer och för läsare att inte nöja sig med sammanfattningen av artiklar ens i välkända stora medicinska tidskrifter.

Strider RCT mot etik?

En aspekt som tidigt diskuterades när det gäller RCT men som senare väckt mindre intresse, åtminstone bland dem som drivit stora multicenterstudier, är etiken i att randomisera patienter inte bara till en eventuellt verksam behandling utan också till en som inte är verksam, dvs placebo. När det handlar mer om kommersiella frågeställningar än om vetenskapliga är kontrollgruppen särskilt viktig. Redan 1982 [14] förs en relativt uttömmande diskussion om etiken i kliniska prövningar, där särskilt patientens informerade samtycke betonas.

Patienten skall informeras inte bara om för- och nackdelar förknippade med alternativa behandlingsmöjligheter utan också om att han blir randomiserad till endera behandlingen utan att vare sig han själv eller läkaren kan påverka vilken metod som kommer att användas. Just detta moment har ofta bidragit till att patienten avstår från att delta. Detta är närmast självklart. Att efter att ha blivit övertygad om att pröva en ny metod, som eventuellt ger biverkningar men ger chans till bot, och sedan bli bortlottad till en mindre hoppfull behandling (som patienten upplever den), är ju inte vad en svårt sjuk människa ställer sitt hopp till.

Liknande åsikter framförs av Edwards och medarbetare, som i en översikt av litteraturen fann att läkare inte tycktes ta frågan om informerat samtycke på allvar [15]. De fann också att patienter som deltog i RCT gjorde det mer därför att de trodde att de skulle vinna, dvs få en bättre behandling, än av altruistiska skäl. Detta är något som borde undersökas mera [15].

I ett följande arbete diskuterade samma grupp de speciella etiska problem som föreligger genom att grupper randomiseras i befolkningsstudier [16]. Lumley och Bastian ansåg att så gott som hela planeringen av en undersökning hade betydelse för om den kunde anses etisk [17].

Snedvridning av behandlingsforskningen

Till etiken kan man också föra frågan huruvida de studier som görs verkligen är motiverade. Använder man det begränsade patientmaterialet på ett riktigt sätt? Tallon, Chard och Dieppe [18] jämförde vad den vetenskapliga litteraturen innehöll i fråga om behandlingsstudier vid osteoartrit med vad patienter och den vårdpersonal som arbetar med dessa tillstånd ansåg vara viktiga frågeställningar. De fann att de som skall ha nytta av resultatet av vetenskapliga studier av olika behandlingsformer, dvs patienter och den vårdpersonal som tar hand om dessa patienter, anser att alltför mycket resurser läggs ned på läkemedelsprövningar av oklar nytta, medan studier som skulle kunna svara på väsentliga frågor i huvudsak saknas.

Denna undersökning gällde ett specifikt område, osteoartrit, men författarna anser att man kan dra även generella slutsatser. Man pekar särskilt på den subjektivitet som beror på kommersiellt beroende, missriktat intresse från forskare, starka läkarintressen som bestämmer över agenda samt publiceringsbias. Resultat av behandlingen var positiva i inte mindre än 94 procent av publicerade undersökningar, medan behandlingen vid osteoartrit i verkligheten inte är särskilt framgångsrik [18].

Denna snedvridning av behandlingsforskningen sammanhänger i stor utsträckning med beroendet av läkemedelsindustrin samt det behov som starka professionella grupper har av att meritera sig vetenskapligt. Man anser därför att patienter borde delta mera i uppläggning av undersökningar [18]. Detta innebär att inte bara ge informerat samtycke utan också åstadkomma informerad styrning av patientorienterad forsk-

ning. Denna synpunkt kommer också fram från flera patientorganisationer.

Även hur resultatet av kontrollerade studier skall användas i rutinsjukvården har sina etiska aspekter. Culpepper och Gilbert framhåller riskerna med en övertro på vad som kanske egentligen inte är vetenskap [19]. Liknande argument har också poängterats av Rosser [20]. De problem som var uppenbara från etisk synpunkt för flera decennier sedan är tydligen fortfarande aktuella, och de påverkar det sätt på vilket viktiga studier genomförs [1].

Hur presenteras och diskuteras slutsatser?

Det är inte bara hur studier görs och hur resultatet primärt presenteras som är viktigt från kvalitetsynpunkt. Det gäller också att granska hur och av vem resultaten diskuteras. McCormack och Greenhalgh [7] granskade exempelvis hur resultaten av den stora brittiska diabetesstudien UKPDS presenterades när den efter mer än 20 års arbete publicerades. Undersökningen omfattade mer än 5 000 patienter med diabetes som behandlades vid 23 diabeteskliniker i Storbritannien. Avsikten var att bestämma värdet av strikt blodsockerkontroll för patienter med typ 2-diabetes som behandlades med sulfonylurea, insulin eller metformin. Resultatet bedömdes i fråga om 21 i förväg definierade händelser.

Denna mycket omfattande undersökning är den första på mer än 25 år efter den amerikanska University Group Diabetes Program (UGDP), som avslutades i ett töcken av motsäggande analyser utan att man kunde komma överens om det definitiva resultatet [21].

Även granskningen av den brittiska UKPDS visade att resultatet av denna mycket väl genomförda långtidsstudie av ett mycket stort patientmaterial framställdes på ett sätt som inte alltid stämde med iakttagelserna. I stället för en generell effekt av blodsockersänkning fann man att det var behandling med metformin som minskade risken för makrovaskulära komplikationer [7]. Sänkning av blodsocker eller HgBA_{1c} i sig korrelerade inte till incidens av komplikationer.

McCormack och Greenhalgh anger många olika skäl till denna bristande objektivitet i diskussionen av en så stor och omfattande studie som pågått under lång tid [7]. Alla som deltagit har haft mer eller mindre uttalade förväntningar om resultaten när de rekryterats till undersökningen. Det tycks vara omöjligt att lägga fram resultat som strider mot vad alla experter trott under lång tid. Frånsett det negativa i att resultat tolkas på detta subjektiva sätt kan det medföra att verkliga framsteg fördröjs. Både till synes objektiva läkare/forskare och företagsrepresentanter kan drivas av önsketänkande, i synnerhet när det gäller en omhulad teori.

Kan officiella instanser fås att axla sitt ansvar?

Det är således viktigt att de stora behandlingsstudierna bedrivs på ett objektivt sätt utan otillbörlig påverkan av olika former av önsketänkande. David Sacket har nyligen i en engagerad ledare [22] pläderat för att det forskningsråd som har allmänna medel till förfogande i större omfattning skall leda de kliniska studier som förväntas inte bara påvisa nya gynnsamma effekter utan också avslöja de risker som nya läkemedel kan medföra.

En ledare i Lancet [23] påpekade nyligen de risker som patienter och forskare utsätter sig för när de deltar i en undersökning på ett företags villkor och låter det bestämma att en studie skall avbrytas bara på grund av att företaget inte längre väntar sig en positiv effekt. Är det de som leder den kliniska verksamheten som bestämmer över vilken forskning som skall bedrivas, eller är det andra?

Vad som sällan diskuteras är makten över problemformuleringen: att dels bestämma frågeställningen i detalj, dels vara

den som avgör hur analys av resultaten görs. Den som betalar blir den som bestämmer, medan de kliniska forskare som deltar i de stora multicenterstudierna alltför ofta blir beroende av den expertis som företagen ställer till förfogande. Tolkningen görs som företaget vill ha den, medan samhälleliga synpunkter kan undertryckas, ofta utan att de som deltar ens uppfattar det.

AstraZeneca har demonstrerat detta på ett flagrant sätt när man bestämt sig för att jämföra Nexium och Losec i doser där Nexium (40 mg) ges i en dos där den effektiva substansen är fyra gånger den som förekommer i Losec (20 mg). Det är snarast att väcka förvåning att skillnaden blev så liten. Företaget har därmed övertygande visat att Nexium inte är bättre än Losec [24].

Problemet är stort och förblir olöst så länge som det allmänna anser att det är tillfredsställande att betala för denna verksamhet via läkemedelskostnaderna. Många av de problem som utvärdering av olika strategier för behandling innebär diskuterades redan 1993 av en mycket kvalificerad församling. Referatet av detta möte är fortfarande en värdefull läsning, eftersom problemen som debatterades då i huvudsak kvarstår [4].

Genomgripande analys krävs

Det fordras en upplyst och genomgripande analys från officiella finansärer av forskning och/eller sjukvårdsansvariga av vad det nuvarande systemet egentligen innebär innan man kan tänka sig en förbättring. En sådan analys kommer dock inte att bli av, eftersom varken företagen eller samhällets finansexpertis i olika länder tycks vilja ändra nuvarande förhållande. Det svenska samhällets ointresse framgår av det faktum att varken utredningen som föregick regeringens proposition 1999/2000:81 eller propositionen tar upp detta problem [25].

De erfarenheter som JD Swales redogör för [26, 27] när han analyserar sin tid som forskningschef inom det engelska National Health Service visar de svårigheter som föreligger när det allmänna skall leda forskning och utveckling inom sjukvården. Så fort ekonomin begränsas sätts forskningen på undantag, medan utvecklingsdelen av FoU aldrig har fungerat i offentlig verksamhet på samma sätt som i företag. Den positiva utvecklingen hoppas man på ministernivå skall komma av sig själv: underförstått att den står marknaden (dvs företagen) för.

Referenser

1. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analysis of randomized controlled trials and recommendation of clinical experts. *JAMA* 1992; 268: 240-8.
2. Pieters T. Marketing medicines through randomised controlled trials: the case of interferon. *BMJ* 1998; 317: 1231-3.
3. Hampton JR. Clinical trial safety committees: the devil's spoon. *BMJ* 2000; 320: 244-5.
4. Warren KS, Mosteller F, eds. Doing more good than harm. The evaluation of health care interventions. *Ann NY Acad Sci* 1993; 703: 1-340.
5. Gelijns AC, Rosenberg N, Moskowitz AJ. Capturing the unexpected benefits of medical research. *N Engl J Med* 1998; 339: 693-8.
6. Feinstein AR. An additional basic science for clinical medicine II: The limitations of randomized trials. *Ann Intern Med* 1983; 99: 544-50.
7. McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. *BMJ* 2000; 320: 1720-3.
8. DerSimonian R, Charette LJ, McPeck B, Mosteller F. Reporting on methods in clinical trials. *N Engl J Med* 1982; 306: 1332-7.
9. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M et al. Does

quality of reports of randomised trials effect estimates of intervention efficacy in meta-analyses? *Lancet* 1998; 352: 609-13.

11. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999; 319: 670-4.
13. Pitkin R, Branagan MA, Burmeister LF. Accuracy of data in abstracts of published research articles. *JAMA* 1999; 281: 1110-1.
14. Schafer A. The ethics of the randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1982; 307: 719-24.
15. Edwards SJL, Lilford RJ, Hewison J. The ethics of randomised controlled trials from the perspective of patients, the public and health-care professionals. *BMJ* 1998; 317: 1209-12.
17. Lumley J, Bastian H. Competing or complementary? Ethical considerations and the quality of randomized trials. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1996; 12: 247-63.
18. Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000; 355: 2037-40.
20. Rosser WW. Application of evidence from randomised controlled trials to general practice. *Lancet* 1999; 353: 661-4.
21. Diamond GA, Forrester JS. Clinical trials and statistical verdicts: probable grounds for appeal. *Ann Intern Med* 1983; 98: 385-94.
22. Sackett DL. Time to put the Canadian institute for health research on trial. *Can Med Assoc J* 1999; 161: 1414-5.
23. Anonymous: Drug-company decision to end cancer trial. *Lancet* 1999; 354: 1045.
26. Swales JD. Science and health care: an uneasy partnership. *Lancet* 2000; 355: 1637-40.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.