

# Klinisk anvendelse af forskningsresultater

**Povl Riis**

Næppe nogen sundhedsprofessionel person, endsiges borger, hylder i alvor uforanderligheden som princip når det gælder sygdom og behandlingsmetoder. Her forskriver vi os alle til det gavnlige fremskridt. Dog indtræder dette ikke som en færdig, tankemæssig mutation, men alene via sejt videnskabeligt arbejde fra den originale idé, over det gode metodologiske håndværk, til publikationsfasen og den afsluttende prøve i klinikerens hverdag. Og her spiller også etikken en væsentlig rolle, både som videnskabsetik der beskytter og respekterer forsøgspatienten, og som forskeretik der garanterer forskningens troværdighed. Resultatet af de seneste 20-30 års udvikling inden for forskningsmetodologien og etikken er på denne baggrund at vi i dag ser et tiltagende antal kliniske fremskridt, indhentet under menneskelige omstændigheder som vi kan være bekendt.

Trods sentimentale tilløb til at vedligeholde illusionen om at alt var bedre »i de gode gamle dage« hvor maden var »som vor mor lavede den«, er der ikke plads for disse nostalgiske følelser i sundhedsvæsenet. I hvert fald ønsker de samme mennesker som kunne drømme om de historiske Potemkin-kulisser, et sundhedsvæsen som udvikler sig mod nye undersøgelses-, behandlings- og forebyggelsesmuligheder. Og disse fremskridt kommer ikke via alternative tankekonstruktioner, men som resultater af en global forskningsindsats.

Før denne indsats direkte kan ændre sundhedsvidenskabelige klinikers tankesæt og metoder, skal den originale videnskabelige idé tilbagelægge en lang vej med mange etiske krav og forhindringer, for endeligt at skulle nå de sidste 6-8 cm fra klinikerens øjne og ører og ende som paratviden og færdigheder.

## Den originale idé

Uden originale idéer ingen paradigmeoverskridende forskningsresultater. Og hvad er så en original videnskabelig idé? Selv om mange vil fornemme at begrebet er selvforklarende, er en definition alligevel på sin plads.

En original videnskabelig idé kobler en eksisterende vidensmasse til enten en ny viden, som kan indhentes ved hjælp af en kendt metode der anvendes i en ny sammenhæng, eller en ny viden, som kan indhentes ved hjælp af en helt ny og original metode.

Idéen omsættes til et spørgsmål som peger på et muligt svar. Spørgsmålet og det potentielle svar søges herefter knyttet meningsfuldt sammen af det videnskabelige håndværk som kaldes metodologien, dvs. læren om forsøgs planlægning, praktiske gennemførelse, fortolkning og publikation.

Etikken i forskningsprojektets undfangelsesfase er en beskyttelse af den originale idé på det mest følsomme tidspunkt. I denne fase eksponeres nemlig idéen i videnskabelige råd og fondsbestyrelser og i det videnskabsetiske komitéssystem for sundhedsvidenskaberne. Gøres ideen i detaljeret form til offentlig ejendom i denne fase, krænktes forskerens ophavsret, eller som den også internationalt betegnes: hendes eller hans intellektuelle ejendomsret. At økonomiske kræfter vejer tungere end videnskabelig eller kunstnerisk ophavsret, kan aflæses af den beskyttelse af patenteringsmuligheder der findes i den danske offentlighedslov, sammenlignet med den originale videnskabelige idées ubeskyttede nøgenhed, som lovtæksten oprindeligt blev udformet og fortolket.

Påvirker denne juridiske sårbarhed antallet af originale idéer som kan omsættes til forbedret klinisk virksomhed? Ja, den kan gøre det på lang sigt. Forskningens vækstlag er følsomt for de vilkår et samfund giver de unge forskere. Som Jørn

Nerup har udtrykt det: den originale idé er den unge forskers eneste kapital og råstof.

Forudsætter vi, som det heldigvis sker i de fleste tilfælde, at idéen uforstyrret og uantastet af konkurrenter får lov at nå den metodologiske fase, dukker to yderligere etiske krav op: *forskeretikken* og *videnskabsetikken*. Den første omfatter kravene til forskerens troværdighed og overholdelse af god videnskabelig praksis, den anden de etiske krav som må stilles til alle sundhedsvidenskabelige forsøg der udføres på patienter og sunde forsøgspersoner.

### **Forskeretik og videnskabelig redelighed**

Det er ikke så mange år siden at det var en udbredt illusion, ikke mindst blandt forskere, at evnen til at tænke originalt var direkte korreleret til soliditeten af personens moralske habitus. I dag ved vi at videnskabelig uredelighed forekommer, om end heldigvis sjældent, inden for alle forskningsgrene verden over, og at der kræves en særlig uddannelsesindsats hvis den originale idé ikke skal dø inden den når klinisk anvendelse, eller endnu alvorligere: *efter* at den har medført en ændret patientbehandling.

Formerne for videnskabelig uredelighed er som bekendt mange (1):

- konstruktion af data;
- selektiv og skjult kassation af uønskede resultater;
- substitution med fiktive data;
- bevidst fejlagtig anvendelse af statistiske metoder;
- forvredet fortolkning af resultater og forvridning af konklusioner;
- plagiering af andres resultater eller hele artikler;
- fordrejet gengivelse af andres resultater;
- uretmæssig forfatterrolle;
- vildledende ansøgninger.

Foruden disse grove former for videnskabelig uredelighed kendes en gruppe af overtrædelser der især berører forskeres forhold til andre forskere:

- skjult dobbeltpublikation og anden opblæsning af den personlige publikationsliste;
- fremlæggelse af resultater over for offentligheden uden om et fagligt kritisk forum i tidsskrifter eller videnskabelige selskaber;
- undladt omtale af andres grundlæggende originale iagttagelser;
- udelukkelse fra forfattergruppen af personer, trods disses indsats i det underliggende arbejde.

Bodemidlerne imod videnskabelig uredelighed, og dermed *for* god videnskabelig praksis er få og indlysende: hæderlighed, respekt for godt forskningshåndværk og for orden i dataopbevaring og -dokumentation, de sidste som beskrevet

i de publicerede retningslinjer fra Udvalget Vedrørende Videnskabelig Uredelighed (2).

Forebyggelsen mod videnskabelig uredelighed ligger på tre områder eller niveauer.

For det første afspejler forskeres moralske standard den respekt der råder i samtidens samfund for værdier som troværdighed og overholdelse af skrevne og uskrevne regler, selv når muligheden for ydre kontrol er ringe. Med andre ord er forskningen heller ikke i denne sammenhæng en *ø* i samfundet.

For det andet bør alle »åh Herregud«-indstillinger til gymnasieelevers og sundhedsvidenskabelige studenters holdning over for afskrift af stile, matematikopgaver og øvelsesrapporter vige for en mere realistisk overgang til voksenalderens krav om ansvarsfølelse og hæderlighed.

For det tredje skal de enkelte forskningsinstitutioner gøre de forskningsetiske krav synlige i det daglige arbejde og i forskeruddannelsen. Her ligger der nu og da en ubevidst modstand fordi nogle seniorforskere ud fra deres uomtvistelige personlige hæderlighed anser sådanne uddannelsesinitiativer for overflødige. Der *er* imidlertid tale om et område hvor forebyggelsesaspektet og mulighederne for at den yngre forsker vil kunne tilbagevise senere anklager om videnskabelig uredelighed vejer tungere end vurderinger som tager et rent personligt udgangspunkt. Danmarks størrelse pålægger alle ansvarlige for dansk sundhedsvidenskabelig forskning et medansvar for en høj videnskabelig standard, også uden for egne institutioner og interesseområder. Årsagen er at selv isolerede overtrædelser let vil belaste landets sundhedsvidenskabelige forskning som helhed.

### **Videnskabsetik**

Dette *toto pro parte*-begreb dækker de etiske krav der stilles til sikkerhed og respekt for forsøgspatienter og sunde forsøgspersoner i sundhedsvidenskabelig forskning, dvs. endnu et sæt etiske hurdler på vej fra idé til klinisk anvendelse.

Videnskabsetikken, som den forvaltes efter Lov nr. 503 af 1992 og den supplerende Lov nr. 499, omfatter alle sundhedsvidenskabelige fag: odontologi, farmaci, sygeplejeforskning, fysioterapeutisk forskning, jordemoderkundskab, klinisk psykologi, lægevidenskab m.fl.

Kontrolorganerne, de nu otte regionale komitéer og den centrale komité, anser et projekt for hørende under lovens område hvis:

- forskeren tilhører et af sundhedsfagene, og/eller de indgående data eller kontakter med patienterne sker gennem sundhedsvæsenets institutioner i videste forstand;
- projektet ændrer det gængse forhold mellem patient og sundhedsprofessionel person, fx ved at undersøges- el- ►

ler behandlingsmetoder i forskningssituationen ikke hviler på et individuelt klinisk skøn, men følger fastlagte, protokolafhængige kriterier;

- der er tale om videnskab, dvs. indhentning af ny viden fra en stikprøve mhp. en *projektiv universalitet*, dvs. overførsel af resultaterne til den store persongruppe som stikprøven er repræsentativ for. Vejen fra stikprøve til klinisk univers går if. sagens natur altid over en planlagt offentliggørelse.

Komitésystemet kræver altid første og sidste betingelse opfyldt, dog med visse modifikationer for den epidemiologiske forskning. Den midterste betingelse har oplagt kun betydning for den patientorienterede forskning som er baseret på diagnostiske, terapeutiske eller præventive interventioner.

Komitéernes kontrol med de sundhedsvidenskabelige projekters etiske standard følger en bestemt analytisk praksis:

Først bedømmes *undersøgelsens håndværksmæssige standard* ud fra det grundsynspunkt at en håndværksmæssig dårlig undersøgelse som omfatter mennesker, altid er uetisk fordi ulejlighed og risici, om end nok så små, er præsteret forgæves af patienterne hvis de senere resultater på forhånd kan afvises som invalide. Der føres dermed ikke en detaljeret kontrol med forskningskvaliteten gennem komitésystemet, men blot tilsyn med at et projekt metodologisk ligger over en minimumsgrænse (som på ingen måde er identisk med en bundgrænse).

Næste fase er indkredsning af *undersøgelsens etiske aspekter*. Hvilken risiko løber forsøgspersonerne? Er interventionsgruppen og kontrolgruppen ligestillede, dvs. kan en »vinde«- og »taber«-gruppe ikke udpeges på forhånd? Er patientinformationen dækkende og redelig? Disse og lignende problemstillinger bør i øvrigt være trukket frem i projektbeskrivelsen af forskeren selv, et krav der tidligere ikke altid var opfyldt, selv om denne etiske beskrivelse senere også skal indgå i en eventuelt resulterende publikation, og selv om et sådant forarbejde fra forskerens side letter den videnskabs-etiske komités arbejde og forhindrer at ansøgningen primært må returneres.

Tredje fase er *en afvejning og en sammenfatning* af de enkelte etiske komponenters vægt, mhp. en samlet vurdering, en såkaldt resultat. Enkelte etiske aspekter må nu og da tildeles prohibitiv vægt, andre må semikvantiteres, men analysen kan *ikke* baseres på mekaniske konverteringer til kvantitative skalaer.

Fjerde fase er en projektion af resultanten (eller forudgående afgørende etiske enkeltfaktorer) til de sikkerhedsmæssige og kulturelle referencerammer som komitéerne repræsenterer. På dette punkt vejer i øvrigt den store lægepersonrepræsentation stærkt idet det læge element er meget

vigtigt til sikring af konsistens i afgørelserne, i betragtning af den betydelige værtdipluralisme som findes i et ellers homogent samfund som det danske. Falder én af de etiske nøglekomponenter eller resultanten uden for de accepterede rammer, forsøger komiteen at vurdere om en ændring af forsøgets design eller metoder ville kunne gøre projektet etisk acceptabelt.

Ca. 3.000 sundhedsvidenskabelige projekter passerer hvert år det danske videnskabsetiske system. Foruden at behandlingen af projekterne indebærer en stor arbejdsbyrde for komitémedlemmerne, er det ekstra kontorarbejde for forskerne og komitébedømmelsen som indskudt forsinkende led heller ikke uden betydning for forskerne selv. Der er dog også positive sider af det danske komitésystem, foruden den helt centrale opgave at garantere forsøgspersonerne sikkerhed og respekt. Dels har kravet om en gennearbejdet forsøgsplan øget dansk sundhedsvidenskabelig forsknings metodologiske kvalitet afgørende de sidste 10-20 år, dels udgør komitésystemet en vis ekstra beskyttelse af forskerne hvis de offentligt anklages for at udføre forsøg som ikke er etisk acceptable.

Et særligt etisk problem udgøres af klinikerens dobbeltrolle i en forskningssituation: dels har hun eller han ansvaret for patientens velfærd som dennes professionelle advokat, dels en interesse i at inkludere patienten i en igangværende undersøgelse. Foruden i patientinformationens udformning, som komitésystemet lægger meget arbejde i at kontrollere og redigere, er de mange sundhedsmedarbejdere, som i dag omgiver en patient, en ekstra sikkerhed mod en forvridding af balancen mellem de to roller. I øvrigt stiller komitésystemet i visse tilfælde, fx ved forskning på demente personer og andre sårbare grupper, krav om tilknytning af ad hoc sikkerhedsrepræsentanter eller -grupper til undersøgelsen.

### Selve undersøgelsen

Har den kliniske forsker nu fået tilladelse til at bringe sin idé over i den udførende fase, på vej mod senere klinisk anvendelse, består de etiske krav i at overholde de standarder, som forlods er nedlagt: hæderligt arbejde, overholdelse af komitésystemets betingelser og et generelt krav om kollegial god opførsel.

### Publikationsetik

Har undersøgelsen praktisk kunnet gennemføres og er skrevet sammen til en artikel, er der endnu nogle etiske faldgruber der skal undgås, uden at forskeren har nogen direkte indflydelse på standarden; den ligger nu hos redaktør og redaktionelle konsulenter, såkaldte referees.

Som bekendt er begreberne pligter og rettigheder sprogligt

komplementære, dvs. det ene kan ikke eksistere uden det andet, men i praktiske situationer er de to begreber ikke symmetriske. Det gælder især inden for publikationsetikken hvor opmærksomheden særligt er rettet mod ubalancen mellem forfatterens formelle rettigheder og de pligter redaktører og konsulenter har: retfærdighed, hurtighed, og beskyttelse af forfatterens ophavsret, som tidligere nævnt også kaldet hans eller hendes intellektuelle ejendomsret.

Af de to persongrupper, redaktører og konsulenter, stilles de største etiske krav til konsulenterne fordi de har den mest omfattende og dertil skjulte magt. De er i mange tidsskriftsammenhænge anonyme; de kan i særlige tilfælde fristes til at forfølge personlige mål og maskere en sådan interessekonflikt som en værdifri meningstilkendegivelse; eller de kan gå så langt som at udvise flagrant videnskabelig uhæderlighed. Dette kan ske ved at stjæle en original idé, forsinke svarafgivelsen, så konsulenten når at arrangere et dødt løb med den egentlige ophavsperson, eller allerværst, som det også er forekommet, ikke blot stjæle idéen, men også afvise den egentlige ophavspersons manuskript.

Både konsulenter og redaktører bør være opmærksomme på det etiske krav om habilitet, dvs. overlade vurdering og afgørelse til andre, hvis de har at gøre med forfattere til hvem de har et venskabs- eller familieforhold, eller det modsatte, et – eufemistisk udtrykt – anstrengt forhold til.

Helt særlige omstændigheder kan opstå ved udnyttelse af såkaldt »insider information«, fx køb og salg af aktier i tilfælde af en kontrolleret undersøgelse som indeholder afgørende nye og lovende resultater eller det modsatte, skæbnesvangre bivirkninger, resultater der vil kunne rejse eller vælte et marked. En anden form for overtrædelse af de etiske regler for sundhedsvidenskabelig forskning er udeladt deklaration af økonomiske forbindelser mellem forsker og medicinindustri i form af konsulenthonorarer og direkte vederlag til forskeren per indgået patient. Her har komitésystemet i mange år krævet fuld åbenhed som udtrykt i Rekommandation nr. 13, som nu i princippet er inkluderet i Lov nr. 499. Grundprincippet er her at forskerens uafhængighed og troværdighed i opgavevalg og resultatvurdering skal indgå i komitésystemets kontrol.

Har manuskriptet nu passeret publikationsprocessens »ild og vand« og er blevet publiceret, skal det som nævnt i indledningen nå den interesserede læser og via denne endelig møde den kliniske virkelighed.

### **Den kliniske virkelighed**

Før et forskningsresultat finder klinisk anvendelse, ved enten at fortrænge en tidligere metode eller ved at supplere denne, skal det både overkomme træghed over for ændring af vaner og rutiner, og skal bestå op til flere etiske prøver.

For at forstå disse må vi først se kortvarigt på den kliniske beslutningsproces' faser, herunder dens prioriteringselementer.

Klinikerens første skridt, at stille en diagnose, består i at sammenfatte patientens klager og den objektive undersøgelse i en diagnostisk hypotese. Denne kan herefter konsolideres eller afvises ved supplerende undersøgelser, klinisk-kemiske, billedskabende osv. Efter måske flere tilløb ender processen med en diagnose, dvs. navnet på en sygdoms enhed. Med denne som nøgle til den terapeutiske litteratur synliggøres herefter klinikerens behandlingsmuligheder som i den følgende fase vurderes detaljeret: Er de videnskabeligt dokumenteret? Passer klinikerens egen patient i det kliniske spektrum som undersøgelserne er baseret på? Står bivirkninger og omkostninger mål med virkningen? Hvad er patientens og pårørendes præference? Er der sundhedsøkonomisk, dvs. budgetmæssig, plads til behandlingen?

Kliniske beslutninger ville være lettere hvis de svar som indhentes på ovenstående spørgsmål, kunne udtrykkes på én skala i samme enheder, og hvis der var en betydelig korrelation mellem deres placering på en kvantitativ skala. Men det er ingenlunde tilfældet. Patienten kan, forståeligt nok, have præferencer for en behandling som både er dyr og lidet virksom. Eller endnu mere forståeligt: ønske en lovende behandling som imidlertid ikke kan rummes i afdelingens budget.

Skal et nyt forskningsresultat ind i denne komplicerede proces, skal dets eksistens først erkendes. Og her foreligger der en meget stærk konkurrencesituation. Der udgives ca. 20-25.000 sundhedsvidenskabelige tidsskrifter med et årligt indhold af ca. 800.000 artikler (ingen kender de nøjagtige antal), og de skal sammen med videnskabelige foredrag konkurrere om de få, skønnet 2-3 timer per uge som sundhedsprofessionernes beslutningstagere benytter på faglig information.

Tidligere var budskabet om en ny behandlingsmetode, fx et lægemiddel, at det var virksomt over for placebo. I dag derimod er dette ikke nok. Den nye metode skal nu sammenlignes med én eller flere gængse metoder, hvis sådanne findes, og sammenligningen skal omfatte både virkninger, bivirkninger og pris. Det har indtil nu været svært at få disse krav opfyldt inden for den klinisk-farmakologiske litteratur. Firmaer ser en åbenbar og forståelig fordel i at introducere et nyt lægemiddel gennem en placebo-sammenligning, men en sådan vil kun i særlige tilfælde være videnskabetisk forsvarlig, fx ved kortvarige pauser i gængs behandling af ikke-livstruende sygdomme. Også undersøgere kan føle sig tiltrukket af et design der sammenligner en metode med placebo fordi undersøgelsen lettere fører til en eftertragtet lav ▶

p-værdi med et lille antal patienter end sammenligninger med et andet virksomt stof hvor en MIREDIF (minimal relevant differens) på fx 15% oftest vil fordrer langt større patientantal, for at undersøgelsen kan påvise en effekt.

Tendensen går imidlertid trods den omtalte præferencebias klart i retning af skærpede krav til den videnskabelige dokumentation for både diagnostiske og terapeutiske interventioners plads i klinisk virksomhed, og i stor skala i sundhedsvæsenet som helhed.

### Befolkningens moralske dilemma

Der er som nævnt i indledningen en udtalt forventning i befolkningen om at undersøgelses- og ikke mindst behandlingsmetoder kan gøres både mere effektive og skånsomme. Denne udvikling sker blot ikke ud fra en naturlov eller en indbygget ekstrapolationstilbøjelighed, som de sidste 40-50 års videnskabelige udvikling skulle afspejle. Befolkningen skal selv deltage aktivt. Det samme gælder når politikere og sundhedsprofessionelle stiller krav om solide præmisser for fordelingsetiske beslutninger. Det gælder yderligere når politikere forventer at sundhedsvæsenet generelt drives med *efficiens*, det sundhedsøkonomiske udtryk for den lønsomhed som sikrer at vi får mest muligt ud af landets samlede sundhedsbudget.

Sammenholder man befolkningens forventninger og det samtidige krav om borgernes aktive deltagelse i dækningen af disse, bliver det moralske dilemma oplagt.

Vi undersøger og behandler i dag patienter i det danske sundhedsvæsen med metoder der for en dels vedkommende er gennemprøvet på generationen forud for patientens, og vi benytter yderligere metoder som i meget stort omfang er gennemprøvet på nutidige patienter i andre lande.

Ligger vi under for at opfatte denne videnskabsimport fra generationerne før og andre landes patienter som en bekvem dækning af *vore* forventninger, kan man med rette anklage os for *generations-* og *nationsegoцентриt*. Vi må selv yde vort klinisk-videnskabelige bidrag til den samlede sum af pålidelig klinisk viden hvis vi også skal kunne tale om en etisk dimension af vort liv i større sammenhænge end de daglige.

Det ville på denne baggrund være urimeligt at opstille et kontraktligt forhold imellem krav og muligheder for dækning à la: Hvis du vil have andel i de videnskabelige fremskridt, må du også selv deltage. Men også uden at gå så langt må det være rimeligt *generelt* at gøre opmærksom på dilemmaets eksistens, fx ved at understrege den udviklingsstagnation på sundhedsområdet der ville blive følgen af en omfattende afbrydelse af forbindelsen mellem forventninger og pligter.

Løsningen er dermed heller ikke at sige ja til klinisk forskning og samtidig opstille så strenge krav til dens arbejdsvilkår

at der reelt er tale om en omfattende blokering. For slet ikke at tale om at løsningen skulle være at træffe kliniske beslutninger på basis af ophobede kasuistiske meddelelser i dagspresse eller i patientforeningsblade samt sygehistorier, der her anføres som omkostningsfri genveje til behandlingsfremskridt.

### Konklusion

Fremskridtenes vej i patientundersøgelse og -behandling, fra idé til ændrede behandlingsstrategier, er lang og tortet. En stor del af forhindringerne er af teknisk art, men også etikken krav er repræsenteret i alle led, fra den sårbare idées undfangelse og til patientens niveau. Både teknisk og etisk foregår der dermed en hård sortering undervejs. Til gengæld kan vi i dag i langt højere grad end tidligere regne med at de kliniske fremskridt er baseret på reel viden og er indhentet under menneskelige omstændigheder som vi kan være bekendt.

### Litteratur

1. Andersen D, Attrup L, Axelsen N, Riis P. Videnskabelig uredelighed og god videnskabelig praksis. København: Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, 1992.
2. Vejledning for udformning af undersøgelsesplaner, datadokumentation og opbevaring af data inden for klinisk og klinisk-epidemiologisk forskning og en tilsvarende vejledning inden for sundhedsvidenskabelig basal forskning. København: Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd & Udvalget Vedrørende Videnskabelig Uredelighed, 1996. (Kan rekvireres fra UVVU's sekretariat i Forskningsministeriet).

### Forfatter

Povl Riis, professor, dr. med.

Den Centrale Videnskabsetiske Komité og Udvalget Vedrørende Videnskabelig Uredelighed