

Lars Werkö, professor, Stockholm

Den kliniska forskningen lever farligt

Pengar från tvivelaktiga sponsorer bättre än inga pengar alls?

■ I hela västvärlden lever den kliniska forskningen farligt. Tyvärr hotas den av många olika företeelser i dagens informationsamhälle. Sämre ekonomi, ökad konkurrens och ogynnsam mediebevakning bidrar till att minska dess attraktionskraft för unga läkare. Även om de exempel som ges nedan kommer från »stora världen« avspeglar de i stor utsträckning situationen i Sverige.

Utvecklingen fordrar satsning på klinisk kunskap

Definitionsmässigt måste den kliniska forskningen ha intim kontakt med den kliniska verkligheten. Eftersom sjukvården är beroende av den ekonomiska utvecklingen, och följaktligen i flertalet länder har rationaliserats med allt hårdare ingrepp, har förutsättningarna för den kliniska, patientnära forskningen successivt försämrats. Det är emellertid inte bara den ekonomiska basen för denna typ av forskning som har undergrävt. Attityden till den patientnära forskningen har också ändrats allteftersom molekylärbiologi och genteknologi vunnit i uppskattning. Många doktorander och andra kliniska forskare in spe har funnit att det är mycket lättare att formulera en frågeställning och angripa den i ett laboratorium än på en vårdavdelning med så unika och ofta besvärliga forskningsobjekt som patienter tenderar att vara. Denna attitydförändring understöds dessutom – ofta omedvetet – av flertalet organ som stöder forskning.

Denna utveckling är inte ny; tvärtom är det nu snart tio år sedan som Edward J Ahrens Jr i en uppmärksam bok [1] pekade på den negativa utveckling för klinisk forskning som länge pågått i USA.

Att detta påpekande inte ledde till mer än en viss utredningsverksamhet i centrala organ i USA [2] har blivit alltmer uppenbart. Samtidigt inser numera många att utvecklingen fordrar satsning på klinisk kunskap även i den genomiska eran [3]. I en ledare nyligen i Science har en grupp inflytelserika personer inom olika forskningsfonder [4] ånyo försökt rikta vetenskapsvärldens uppmärksamhet på den utveckling som på sikt kan komma att eliminera den kliniska forskningen om inte radikala åtgärder vidtas.

Svårt rekrytera forskare i Storbritannien

De förändringar i organisationen av National Health Service i England som skett under senare år har medfört minskade

möjligheter till klinisk forskning, samtidigt som man ändå när ett hopp om ökad stimulans för denna. Definitionen av »centers of excellence« efter den inventering av den kliniska forskningen som gjorts i Storbritannien har medfört en viss optimism. Dessa centra skulle få stöd i större omfattning, samtidigt som de kliniker som inte kom att kategoriseras i denna klass inte skulle få något stöd alls. Denna utveckling har just påbörjats; huruvida den kommer att leda till en positiv utveckling är ännu för tidigt att uttala sig om.

Samtidigt har det visat sig att det blivit allt svårare att rekrytera forskare till klinisk forskning i England. En undersökning 1999 visade att av 402 kliniska professorer inte mindre än 74 var vakanta, och att mer än hälften av dessa inte hade haft ordinarie innehavare under mer än ett år. Detta beror inte bara på byråkratisk fördröjning (det som är så vanligt vid professorstillsättningar i Sverige) utan också på att villkoren för akademiker inom NHS inte är särskilt gynnsamma; de ger mindre ekonomiskt utbyte än en karriär som ren kliniker.

En utredning [5] har nu föreslagit åtgärder för att förbättra ekonomi och karriärmöjligheter för dem som vill ägna sig åt klinisk forskning. I vilken utsträckning detta kommer att förbättra situationen är även i detta fall för tidigt att bedöma.

Brist även i USA

I den ledare i Science [4] som nämndes ovan har flera representanter för stora amerikanska forskningsfonder slagit larm om den uttalade minskning av antalet forskare med klinisk medicinsk bakgrund, »physician scientists«, som skett under de senaste åren. Från 1984 till 1999 minskade antalet från 23 214 till 14 537 individer, motsvarande en minskning från 4,2 till 1,8 procent av den amerikanska läkarkåren. Till råga på olyckan är endast en liten del av dessa sysselsatta med patientnära forskning.

Författarna anser att denna utveckling till stor del beror på de kostnader som är förenade med medicinsk utbildning i USA, i kombination med att de som ägnar sig åt en akademisk karriär inte kommer att kunna få sådana inkomster att de kan betala av de lån de tvingats ta för att fullborda sina medicinska studier. Flertalet tvingas sålunda till en karriär i sjukvården, där de kan påräkna betydligt högre inkomster även om de blir anställda i någon Health Maintenance Organization.

Cech och medarbetare [4] föreslår att NIH – eller någon

annan central instans – måste bidra till att de som ägnar sig åt forskning får någon form av specifikt stöd för att kunna betala tillbaka sina studielån, som ofta uppgår till ca 100 000 US-dollar. Detta förekommer inom några få institutioner, men det räcker inte, och de fonder som ledarskribenterna representerar kan inte ensamma ta hand om detta problem även om de i enstaka fall kan hjälpa till. De sju författarna representerar privata fonder [4] som stöder klinisk forskning inom cancer-, leukemi-, lymfom-, artrit- och diabetesvård, jämte några allmänna fonder, bl a Burroughs Wellcome. Intressant nog finns ingen representant för American Heart Association bakom ledaren. Kardiologernas ekonomi kanske är bättre?

Panikreaktion efter omskrivet dödsfall

Det är lyckligtvis sällan som allvarliga biverkningar uppstår vid fas I-prövningar av läkemedel, den fas då den nya substansen första gången ges till människa. Detta sker med utnyttjande av friska frivilliga, som engageras på olika sätt. En förutsättning för att utföra sådana studier är att en etisk kommitté granskat protokollet och givit sitt tillstånd.

Dödsfallet den 2 juni 2001 i Baltimore vid Johns Hopkins University inträffade vid en studie som inte i strikt mening kan kallas en fas I-studie, men som hade mycket gemensamt med en sådan [6]. Det var fråga om en undersökning av mekanismer vid astma, och forskarna hade utarbetat en metod att studera bronkernas reaktion vid inhalation av hexametonium. Denna substans, en av de första ganglieblockerarna, användes i hypertoni-behandlingens barndom, men gavs då i injektion och är sedan länge inte tillgänglig som läkemedel. Den är emellertid en effektiv ganglieblockerare, och det var denna effekt som skulle studeras.

Innan det ödesdigra fallet inträffade hade liknande studier gjorts i ett antal fall utan svårigheter eller komplikationer. I det aktuella fallet sjuknade försökspersonen, en ung kvinna, med progredierande andningssvårigheter och avled med förstorade lungor några dagar senare.

Vid utredningen av vad som hade hänt har både forskarna och, framför allt, den etiska kommitté som hade godkänt förfarandet utsatts för kritik [6]. Denna gick så långt att US Department of Health and Human Services (HHS) stoppade all klinisk forskning som var stödd med allmänna medel vid Johns Hopkins University. Man hade vid inspektion funnit att Hopkins inte hade haft tillräcklig kontroll i 31 fall av klinisk forskning, vilket ledde till beslutet. Särskilt ansågs att den etiska kommittén inte hade handlagt ärenden så att man kunde ha förtroende för den, varför dess tillstånd till alla pågående projekt måste ses över.

Både Johns Hopkins ledning och andra instanser i den amerikanska vetenskapsvärlden ansåg att denna åtgärd var överdriven och närmast föranledd av en panikreaktion från myndighetshåll [6]. Efter diskussioner har också det strikta förbudet hävts och en kompromiss överenskommit, men detta betyder inte att Johns Hopkins och dess etiska kommittéer har sett slutet på denna händelse.

Etiska kommittéer i blickfånget

Dödsfallet är inte det enda som upprört allmänheten under det senaste året i samband med klinisk forskning. Det kom som en total överraskning, men vid närmare betraktande visar det sig att många förhållanden inte hade beaktats. Såväl forskarna som den etiska kommittén hade utgått från att hexametonium varit en registrerad läkemedelssubstans med bred användning. Visserligen var detta fallet för femtio år sedan, men substansen hade inte använts på flera decennier. Den hade dessutom bara använts i injektion; inhalation hade överhuvudtaget inte studerats förrän i de nu aktuella fallen. Dess tox-

Den etiska debatt som efterlyses kan komma att påbörjas samtidigt som regeringar i flera länder, även i Sverige, i allt större omfattning minskar anslagen till klinisk forskning, med motivet att näringslivet, dvs just de företag som kan ifrågasättas, kommer att stödja den forskning som samhället inte längre anser sig ha råd att främja. En del frågetecken om objektivitet är uppenbara.

icitet vid denna tillförsel var således okänd. Trots detta hade den etiska kommittén givit sitt tillstånd.

Vid närmare granskning av Hopkins' etiska kommitté fann representanter för HHS dessutom att den hade alldeles för många ärenden och inte alltid kunde granska dem som den borde. Detta är knappast unikt för Hopkins; en allmän rapport från HHS påpekade redan 1998 att de etiska kommittéerna vid de amerikanska universiteten var överbelastade: »overworked and underfunded, putting human subjects at risk« [6].

Den kliniska forskningen behöver stöd, inte sådan negativ uppmärksamhet som naturligen dödsfall i samband med forskning innebär. De dödsfall som nu har inträffat kommer att leda till att större uppmärksamhet fokuseras på de etiska kommittéerna, som måste rustas upp i fråga om både resurser och anseende. Hittills har dessa – i USA, Storbritannien och Sverige – kanske närmast setts som ett nödvändigt ont, och har inte fått det stöd de förtjänar.

För att det i fortsättningen överhuvudtaget skall bli möjligt att bedriva klinisk forskning är det nödvändigt att de etiska kommittéerna får en helt annan ställning än tidigare, och att de får de resurser som behövs för att de skall kunna utföra den granskning som är absolut nödvändig. Det är en fråga inte bara om att se till att onödiga komplikationer undviks. De etiska kommittéerna har också ett ansvar för att adekvat informera dem som deltar i studierna, så att de verkligen kan ge ett informerat samtycke innan en studie påbörjas. Detta gäller i synnerhet patienter, som alltid befinner sig i underläge gentemot dem som är angelägna att genomföra en studie.

Forskningens anseende på spel

Viktigt för att forskningen skall kunna fortsätta att utvecklas och bedrivs på sina egna villkor är också att både forskningen som sådan och de som utövar den har allmänhetens förtroende. Att detta håller på att svikta beskrivs i en ledare med en något ironisk titel, »In science we trust«, i *Nature Medicine* [7]. Här pekas på negativa företeelser avseende vetenskaplig information, bl a mediernas tendens att acceptera korrelationer mellan olika faktorer som bevis på samband, sammanblandning av forskning med forskningspolitik och det alltmer brännande problemet med intressekonflikter hos vetenskapsmän.

Många forskare tycks inte förstå de risker för hela verksamheten som halvdunklet kring deras olika bindningar medför: »Perceptions of a conflict of interest can erode public trust in science and scientists« [7].

Donald Kennedy firar sitt ettårsjubileum som redaktör för *Science* i en annan ledare med ett liknande budskap [8]. Han framhåller sina många goda erfarenheter med den utmärkte besättning som *Science* har. Han är däremot besviken på forskare som sänder in manus med halvsanningar både rörande det vetenskapliga innehållet och i fråga om dubbelpublicering av resultat. Han har även noterat direkt förfalskning. Han anser dock inte att en redaktör kan vara polis, utan uppmanar forskarna själva – och deras institutionsledare – att skärpa sig.

Samtidigt har den tyska vetenskapvärlden skakats av flera fall av utbrett fusk, i ett fall omfattande nästan 100 artiklar rörande leukemi och lymfom [9]. Fortfarande tycks många forskare ta lätt på detta problem, som nu även utanför USA nått en omfattning som ingen kunde tänka sig för några år sedan.

Forskningen stöds ibland av ifrågasatta sponsorer

Även andra frågor med etisk dimension berör den kliniska forskningens ställning och möjligheter. Många har länge ansett det oetiskt att ta emot forskningsmedel från tobaksindustrin, även i fråga om från denna helt fristående projekt. På se-

nare tid har detta motstånd trappats upp; i England har Nottingham University blivit föremål för en kampanj på grund av att man i december 2000 annonserade att man skulle skapa ett »International centre for corporate social responsibility« stött av en donation om 3,8 miljoner pund (över 50 miljoner kronor) från British American Tobacco [10]. En student har av sagt sig en utmärkelse som årets student vid Nottingham, och Richard Smith, redaktör för *BMJ*, har i protest frånträtt sin professur i journalistik vid universitetet.

Nottingham är långt ifrån det enda universitet som fått mycket forskningspengar från tobaksindustrin. För några år sedan befann sig Karolinska institutet i samma situation. De senaste årens avslöjanden om denna industris lögnaktiga uppträdande och tivelaktiga rutiner har gjort att allt fler avsägar sig donationsmedel från denna källa.

I en ledare i *BMJ* understryker Eija Kalso, biträdande professor i anesthesiologi i Helsingfors, vikten av att granska forskningens sponsorer [10], eftersom varje samförö med tobaksindustrin måste innebära en nettoförlust för samhället. Kalso drar emellertid argumenten ett steg längre: om man inte bör ta emot pengar från tobaksindustrin, bör då inte detsamma gälla pengar från alkoholindustrin? Eller från läkemedelsindustrin eller livsmedelsindustrin, som alla har ett intresse av att få sina kommersiella intressen kamouflerade genom att ett känt universitet, eller en känd forskare, tar emot medel från dem? Visst, man kan säga att inte någon av dessa industrier har produkter förknippade med den dödlighet som belastar tobaken. De har dock produkter som är vanebildande, eventuellt farliga om de njuts i övermått, och stödet till forskningen avser att legitimera en kommersiell verksamhet. Flera av dessa företag har också visat sig balansera på gränsen till det tillåtna.

Den etiska debatt som efterlyses av *BMJ* [10] kan komma att påbörjas samtidigt som regeringar i flera länder, även i Sverige, i allt större omfattning minskar anslagen till klinisk forskning, med motivet att näringslivet, dvs just de företag som kan ifrågasättas, kommer att stödja den forskning som samhället inte längre anser sig ha råd att främja [11]. En del frågetecken om objektivitet är uppenbara, som bl a visats rörande adjungerade professorer [12]. Att samarbetet understöds av många inom vetenskapssamhället [13] behöver inte betyda att det är invändningsfritt.

Referenser

1. Ahrens EH Jr. *The crisis in clinical research. Overcoming institutional obstacles*. New York, Oxford: Oxford University Press; 1992.
2. Marshall E. Does NIH shortchange clinicians? *Science* 1994;265:20-1.
3. Temple LKF, McLeod RS, Gallinger S, Wright JG. Defining disease in the genomics era. *Science* 2001;293:807-8.
4. Cech TR, Egan LW, Doyle C, Gallin E, Lichtman MA, Queenan CJ III, et al. The biomedical research bottleneck. *Science* 2001;293:573.
5. Dickson D. UK plans to encourage physician scientists. *Nature Med* 2000;6:490.
6. Marshall E. Shutdown at Hopkins sparks a debate. *Science* 2001;293:587-9.
7. Anonymous. In science we trust. *Nature Med* 2001;7:871.
8. Kennedy D. Good news, bad news. *Science* 2001;293:761.
9. Birmingham K. Misconduct trouble brewing in Göttingen. *Nature Med* 2001;7:875.
10. Kalso E. Universities and tobacco money. Some universities are accomplices in the tobacco epidemic. *BMJ* 2001;323:1-2.
11. Ballmaier M. Businesswoman to lead Italian research ministry. *Nature Med* 2001;7:877.
12. Adjungerade professorer. *Dagens Medicin* 2001; 13 mars.
13. Anonymous. The need for private-public partnerships. *Nature Med* 2000;5:481.