

## Debatmøde i Dansk Selskab for Medicinsk Prioritering 22. februar 2005

### ”Hvad skal vi med al den forskning? Forskningens vilkår i fremtidens sundhedsvæsen”

Professor **Thorkild I. A. Sørensen**, Institut for Sygdomsforebyggelse, illustrerede betydningen af forskning med August Kroghs opmærksomhed over for opdagelsen af insulin og den senere opbygning af Novo, og opfordrede oplægsholderne til at diskutere en række spørgsmål: Hvorfor skal et lille land forske og ikke blot gøre brug af andres resultater? Hvilken effekt har forskningen for patienterne? Gavner forskningen kun de patienter, hvis sygdom der forskes i? Hvorfor skal der forskningsopgaver prioriteres? Hvilken tidshorisont skal vi arbejde med? Hvad betyder forskningen for rekrutteringen til sundhedsvæsenet og erhvervslivet? Hvilke og hvor store ressourcer skal der bruges til forskningen? Hvad er de negative sider af forskningsindsatsen? Hvem skal og hvem skal IKKE forske? Hvilke minimumskvalifikationer skal forskerne have? Hvordan skal forskerne styres – og af hvem? Og hvordan kan andre end forskerne vide, hvad der er værd at forske i?

Ordstyreren, adm.direktør **Ida Sofie Jensen**, Lif, spurgte, om det er problematisk, at europæiske medicinalfirmaer i stadig højere grad placerer deres forskning i USA?

Professor **Michael Hasenkam**, Skejby Sygehus, beskrev samspillet mellem dyreeksperimentel forskning og klinisk forskning: Vi udnytter mulighederne for at analogisere fra dyr til mennesker, afprøve idéer i komplekse (dyre)modeller og ekstrapolere. En idealiseret model for samspillet er en cirkel med elementerne Hypotese generering → Laboratorieafprøvning/computersimulering → Dyreeksperimentel forskning → Klinisk eksperimentel forskning → Metaanalyser → Hypotese generering... I praksis er der snarere tale om en ping-pong-effekt, idet dyreeksperimentel forskning gør det muligt at afprøve behandlinger, før man er parat til at afprøve dem klinisk på mennesker, og klinisk forskning fører til ”vilde idéer”, som må afprøves på dyr, før de prøves klinisk. Dyreeksperimentel forskning har vist, at urintransporten fra nyre til blære er meget mere kompliceret end tidligere antaget og har også vist, at reflux i de øvre urinveje ikke skyldes en defekt ”ventil” men fejl i et fint justeret aktivt transportsystem. Én ”vild idé” afprøvet på dyr er indføring af hjerteklapper gennem en vene i lysken, så patienterne slipper for åben hjertekirurgi.

Vi forsker, ligesom vi får børn: Vi gør det for fremtiden; vi ved ikke om det nytter; vi ved at det er dyrt; vi ved at vi kan få det fra udlandet. Men vi gør det alligevel!

Den skepsis der ses over for medicinalindustrien er overdreven. Vi sakker bagud inden for lægemiddelforskningen, men situationen er meget værre på device-området.

Der er et stort problem i anvendelsen af ph.d.’er: Vi ser gode uddannelsesforløb, men mørket sænker sig, når de kommer ud i den kliniske, produktionsorienterede hverdag.

Overlæge **Henning T. Mouridsen**, Rigshospitalet, tog udgangspunkt i arbejdet i Danish Breast Cancer Cooperative Group, der er blevet fulgt af en stigning i 5-års-overlevelsen fra 60% til 75% på 20 år.

Vi skal forske af både kvantitative og kvalitative årsager:

Kvantitativt fordi undersøgelser kræver, at mange patienter deltager: I Danmark får 4.000 kvinder årligt brystkræft, men 1.000 kan ikke deltage i en undersøgelse – f.eks. pga. deres alder. Kun 2/3 af de 3.000 patienter er i højrisiko-gruppen med behov for den onkologiske behandling, der skal afprøves. Østrogen-receptorstatus er væsentlig, så de 2.000 patienter må opdeles i 1.500 patienter med positiv status og 500 patienter med negativ status. Det er også væsentligt, om patienterne er kommet i overgangsalderen, og kun ca. 75% af patienterne vil deltage. Dvs. at i et land med over 5 mio. indbyggere og en almindelig kræftsygdom ender man med fire grupper af deltagere: 700 postmenopausale kvinder med positiv receptorstatus, 300 præmenopausale kvinder med positiv status, 150 postmenopausale kvinder med negativ status og 75 præmenopausale kvinder med negativ status. For at afprøve en kræftbehandling er der behov for 2.000 patienter, så det vil tage 5-30 år at finde patienter nok til at afprøve én behandling i én patientgruppe. Vha. internationalt samarbejde kan der findes patienter nok på kun 2-5 år, så effekten kan vurderes hurtigere. Derfor er der behov for internationalt samarbejde om afprøvning af nye behandlinger.

Kvalitativt fordi forskning fører til udveksling af ekspertise, et højere videnskabeligt niveau, hurtigere spredning af viden og større accept af behandlingerne fra patientside. Tilsyneladende opfatter patienterne deltagelse i internationale afprøvninger som en kvalitetsgaranti, og deltagelsen i randomiserede klinisk kontrollerede forsøg er steget til ca. 80-85%.

Udviklingen fra klassisk histopatologi til forskning i gener og proteiner forbedrer mulighederne for at vurdere effekten af konkrete behandlinger for den enkelte patient. KOF-rapporten lægger op til etablering af multidisciplinære cancergrupper og etablering af en national infrastruktur for forskning, men den kliniske infrastruktur på afdelingsniveau er et problem. Der er behov for den tid, som klinisk forskning kræver, og for sekretærer til at rapportere til de centrale databaser; de sekretærer, hvis arbejde nu er ved at blive erstattet med IT. Deltagelse i klinisk onkologisk forskning koster. Udgiften afhænger bl.a. af fase og præparat - skønsmæssigt er udgiften 20.000-200.000 kr. pr. patient, incl. medicin.

Inden for den medicinske onkologi vokser USAs betydning ikke på Europas bekostning. Tværtimod har den europæiske medicinske onkologi halet ind på USA i de senere år.

Overlæge **Mads Melbye**, Statens Seruminstitut, dokumenterede dansk registerforsknings betydning med artikler i Science af Lone Frank ("When an entire country is a cohort"(2000) og "An Epidemiologist's Dream: Denmark"(2003)). Udlandet er opmærksom på de unikke danske muligheder for pålidelig og billig registerforskning, der skyldes de store investeringer i registrering og mulighederne for at følge individer fra vugge til grav sygdom gennem generationer i kohorter med flere millioner individer. Registerforskningen blev eksemplificeret med en række resultater publiceret i anerkendte tidsskrifter, herunder:

Årstidsvariation i risikoen for udvikling af skizofreni,

Forøget risiko for brystkræft blandt kvinder med høj fødselsvægt, tidlig vækstspurt eller som var høje og tynde som 14-årige.

Sammenhæng mellem virusinfektion og endetarmskræft.

Sammenhæng mellem Epstein-Barr-virusinfektion og Hodgkins Lymfom.

Sammenhæng mellem en genfejl og akut lymfatisk leukæmi.

Unge kvinder med tilsyneladende lav risiko har en dårlig prognose ved brystkræft (undersøgelsen har ført til en mere aggressiv behandling af disse kvinder).

Vaccinationer har ikke en række frygtede bivirkninger.

Vore muligheder for at gennemføre undersøgelser bedre, billigere, hurtigere og enklere end i andre lande påfører os en etisk forpligtelse til at forske, og sundhedsvæsenets udvikling vil gå i stå uden eksponering, nytænkning og sund konkurrence.

Incitamentet til forskning skal plejes, og forskningen skal integreres i store miljøer, der skaber flyvehøjde og sikrer erfaring med design, statistik, finansiering og afrapportering. Professorerne er bundet for meget op på administrative opgaver. I USA er man bedre til at oprette egentlige forskerstillinger et niveau lavere i organisationen, så forskere på fuld tid kan fungere som bindeled til de unge forskere. Vi skal styrke de stærke områder i stedet for at udfylde de svage. "Fritidsforskning" er skidt. Den passer ikke ind i nutidens forskningstempo eller familiemønster. Vi bør nedprioritere enlige svaler, der er "op ad bakke-forskning". Vi bør undgå den italienske model med fokus på antal publikationer i stedet for kvalitet, og vi skal sige nej til ph.d.-projekter der ikke rykker.

Fremtiden tegner lyst for registerforskningen: Danmarks Statistik har forbedret mulighederne på området, og en ny redegørelse om biobanker har ført til en meget liberal lovgivning om brug af data. Mere generelt taber vi terræn i udnyttelsen af forskningen, f.eks. målt ved antallet af patenter, mens vi kan være tilfredse med grundforskningen.

**Kirsten Schultz-Larsen**, Københavns Universitet, beskrev erfaringer med gennemførelse af en politisk følsom kontrolleret undersøgelse af arbejdet i ældreplejen: 36 kommuner blev randomiseret til intervention eller kontrol med follow-up efter 14 måneder. Undersøgelsen viste ingen effekt af interventionen, i modsætning til de politiske forventninger. Undersøgelsen demonstrerede forskelle i fokus mellem forsker (effekt) og embedsmænd (implementering) og uenighed om valg af outcome-mål, særligt mht. kvalitet. Forskellene i perspektiv viste sig undervejs, hvor valget af design og metode bandt projektet og afstak grænser for, hvor meget projektet kunne ændres uden at ødelægge det.

Rammerne for projektet påvirkede mulighederne for publicering af resultaterne: På forhånd måtte forskerne tilslutte sig, at der blev udsendt en omfattende rapport kort efter afslutningen af projektet, hvorpå der kunne udarbejdes videnskabelige publikationer.

Det er uheldigt for et projekt, at det bliver politisk kontroversielt, idet det medfører, at anvendelsesorienteret forskning ikke bliver benyttet.

Speciallæge i almen medicin **Villy Meineche Schmidt** fremhævede forskellene i fokus, opgaver og virkemidler i sundhedsvæsenets sektorer, og forskellenes betydning for forskningen og brugen af resultaterne: Primærsektoren søger at minimere den diagnostiske usikkerhed, mens sekundærsektoren søger at maksimere sikkerheden. Denne forskel medfører, at man arbejder på forskellig måde i de to sektorer.

Mulighederne for forskning i primærsektoren afhænger af forskningsprojektets art: Det er let at dokumentere arbejdet, og det kræver få forudsætninger. Effekten af sådan forskning varierer. Kravene til indsatsen og forudsætningerne vokser, hvis man forsker i effekten af interventioner,

undersøgelsers nødvendighed, sundhedsøkonomiske konsekvenser eller risikofaktorer, men omvendt vokser effekten af forskningen.

Forskellene mellem sektorerne afspejles i konsekvenserne af at overføre forskningsresultater mellem sektorerne: Ét eksempel er, at lægemiddelforskning i sekundærsektoren viste, at 80% af mavesår behandlet med syrepumpehæmmere helede op. Senere undersøgelser i primærsektoren viste, at symptomdæmpningen ved brug af syrepumpehæmmerne kun var 15% bedre end placebo – spørgsmålet om symptomdæmpning var ikke blevet belyst i sekundærsektorens studier.

Et andet eksempel på et misforhold mellem resultaterne fra to sektorer er synsvinklen ved *symptomet* "blod i afføringen" (primærsektoren) og *sygdommen* tarmkræft (sekundærsektoren): Resultater fra sekundærsektoren viser, at 80% af patienter med tarmkræft har haft blod i afføringen. Resultater fra primærsektoren viser imidlertid, at risikoen for tarmkræft hos patienter med blod i afføringen er 4%, mens risikoen blandt patienter uden blod i afføringen er 2%. Dette medfører store forskelle i perspektivet i de to sektorer. Det lyder banalt, at undersøgelser altid skal vurderes ud fra, hvilken sektor resultaterne skal anvendes i, men det er det desværre ikke, og det er problematisk, når man ikke uden videre kan ekstrapolere fra én sektor til en anden.

Professor **Mikael Rørth**, Rigshospitalet, rundede mødet af: Pga. den epidemiologiske forskning og landsdækkende undersøgelser (bl.a. på kræftområdet) opnår dansk forskning bedre og bedre resultater målt på scientific impact i modsætning til forskningen i de skandinaviske lande, og der er politisk opbakning til forskningen. Der er forskel mellem europæisk og amerikansk forskning mht. omfanget af lægemiddelforskning, men de fleste store resultater er opnået inden for den offentlige sektor af stædige, skæve eksistenser, og disse resultater afspejler ikke investeringerne i lægemiddelindustrien. Der er desuden behov for en organisation, der kan stille de rigtige spørgsmål og f.eks. gøre opmærksom på, at en centyl-pille til 9 cents har en bedre blodtryksænkende effekt end moderne præparater til flere dollars.

Vi står over for et paradigmeskift, hvor molekylærforskningen vil få stor betydning. Patienterne vil også spille en større rolle i de kommende år. F.eks. var det patientpres, der stimulerede forskningen i AIDS og sikrede samarbejdet mellem virksomhederne.

Første prioritet er at styrke den kliniske forsknings infrastruktur. Vi bør identificere indsatsområder og oprette hel- og deltidsforskerstillinger i erkendelse af, at den kliniske dagligdag ikke åbner mulighed for forskning.

*Referent:* Hans Okkels Birk