

# Klinisk legemiddelutprøving – hva mener deltakerne?

## Sammendrag

**Bakgrunn.** I forhold til det store antallet kliniske legemiddelutprøvinger som gjøres, er det skrevet lite om studiedeltakernes erfaringer med å delta. Artikkelen gjengir resultatene fra en spørreundersøkelse blant deltakere i 18 kliniske legemiddelutprøvinger ved Lipidklinikken i 2005–06.

**Materiale og metode.** Vi ga et spørreskjema med 17 spørsmål om studiedeltakelsen til de 510 personene som hadde deltatt i våre studier. Besvarelsen var anonym. Resultater er angitt som prosentvis fordeling på svaralternativer.

**Resultater.** 287 personer (56 %) besvarte spørreskjemaet. Motivasjonen for å delta var todelt: Både personlig helsegevinst og ønske om å bidra til forskning og utvikling. 63 % trodde det nye medikamentet kunne være nyttig for dem. 90 % mente at risikoen for bivirkninger og skadevirkninger av studiemedikamentet var liten. 73 % svarte at oppfølgingen var god. 85 % hadde fått nok informasjon om studien de deltok i. 77 % syntes ikke at deltakelsen hadde medført ulemper. 73 % trodde det hadde hatt positiv helsemessig betydning for dem å være med i studien.

**Fortolkning.** Deltakerne i våre kliniske legemiddelstudier er opptatt av egen helse, men ønsker også å bidra til økt kunnskap som kan komme andre til gode. Studiedeltakerne ser ut til å overvurdere den helsemessige gevinsten ved bruk av studiemedikamentet. Hyppig medisinsk oppfølging og veiledning i kosthold og livsstil er fordeler ved å delta i kliniske studier. Effektene av dette er vanskelig å måle.

**Gisle Langslet**  
gisle.langslet@rikshospitalet.no  
Lipidklinikken  
Medisinsk avdeling  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
0027 Oslo

**Inger Ottestad**  
Høgskolen i Akershus

**Kjetil Retterstøl**  
**Leiv Ose**  
Lipidklinikken

Utvikling og utprøving av nye legemidler er et viktig område innenfor medisinen. Kravene til dokumentasjon av virkninger, bivirkninger og sikkerhet er omfattende. Det drives en stor virksomhet med kliniske utprøvinger i Norge. I 2008 mottok Statens legemiddelverk søknader om 175 nye kliniske studier (1), og ifølge tall fra Legemiddelindustriforeningen pågikk det i 2007 225 studier fordelt på 1 006 sentre med 14 531 deltakende pasienter (2). I forhold til det store antallet kliniske studier som utføres, er det skrevet lite om studiedeltakernes holdninger til og erfaringer med å delta.

Siden starten i 1985 har en del av virksomheten ved Lipidklinikken på Rikshospitalet bestått i arbeid med kliniske legemiddelutprøvinger, i de første årene med lipid-senkende medikamenter, i senere år også med medikamenter til behandling av metabolsk syndrom og type 2-diabetes. De fleste av våre utprøvinger har vært i fase II og fase III (2).

Vi ønsket å vite mer om hva våre studiedeltakere mente om å delta i studier og gjennomførte derfor en spørreundersøkelse blant deltakerne.

## Materiale og metode

Vi utarbeidet et spørreskjema med 17 spørsmål om ulike sider ved studiedeltakelsen. Spørreskjemaet ble brukt ved alle våre 18 studier i 2005 og 2006, med 510 randomiserte deltakere. Type studier, deltakertall og svarprosent fremgår av tabell 1. De fleste studiene var internasjonale multisenterstudier. Deltakerne ble rekruttert dels fra Lipidklinikken poliklinikk og dels ved annonsering i dagspressen.

Spørreskjemaet ble gitt til deltakerne på avslutningsvisitten. Det var frivillig å svare, og besvarelsen var anonym. Skjemaet ble fylt ut etter avsluttet visitt, uten studieperso-

nell til stede, og levert av deltakeren i resepsjonen. Spørreundersøkelsen er meldt til regional etisk komité og personvernombudet ved Rikshospitalet og er vurdert som kvalitetssikringsprosjekt.

Resultatene gjengis med vekt på fem hovedområder: Motivasjon for å delta, informasjonen som ble gitt, bivirkninger av studiemedikamentene, ulemper ved å delta og om deltakelsen hadde betydning for helse og livsstil.

I de fleste studiene inngikk livsstilsråd og individuell kostveiledning ved klinisk ernæringsfysiolog, og deltakerne fylte ut vår kostregistreringsskjema SmartDiet (3).

Resultater fra spørreundersøkelsen er gjengitt i prosenter. Endringer i serumlipider og kroppsvekt er analysert i statistikkprogrammet SPSS for Windows versjon 16.0. For sammenlikning er det ved normalfordelte data benyttet parett t-test og for ikke-normalfordelte data Wilcoxonstest (er ikke-parametriske). Normalfordelte data er presentert som gjennomsnitt og standardavvik, og ikke-normalfordelte data er gjengitt som median og spredning.  $P < 0,05$  er oppfattet som statistisk signifikant.

## Resultater

287 deltakere (56 %) besvarte spørreskjemaet. Gjennomsnittsalder var 52 år (22–84 år), 44 % var kvinner. I tre studier for personer med familiær hyperkolesterolemi med 170 deltakere var den gjennomsnittlige svarprosenten høy, 84 %. I tre andre studier var det svært lave svarprosenter, 10 % eller lavere. Hele spørreskjemaet med alle resultater finnes på Tidsskriftets nettsider (e-tab 2).

## Hovedbudskap

- Flertallet av våre deltakere i kliniske legemiddelstudier er fornøyd med deltakelsen
- Motivasjonen for å delta er både forventning om personlig helsegevinst og ønske om å bidra til forskning og utvikling
- De fleste vurderte informasjonen om studiene som god, men 15 % hadde behov for mer informasjon
- De fleste vurderte at risikoen for bivirkninger eller skadevirkninger av studiemedisinen var liten

### Motivasjon for å delta

Motivasjonen for å delta var todelt. Et flertall oppga egennyttige grunner, men det er også mange som oppga idealistiske grunner. 63 % trodde at det nye medikamentet kunne være nyttig for dem.

### Informasjon

85 % oppga at de hadde fått nok informasjon om studien og studiemedikamentet. 15 % ønsket mer informasjon.

### Vurdering og opplevelse av bivirkninger

90 % oppfattet risikoen for bivirkninger og skadevirkninger av studiemedikamentet som liten, 9 % svarte middels risiko og ingen svarte stor risiko. 73 % syntes håndteringen og oppfølgingen av helseplager og bivirkninger hadde vært god, 3 % svarte middels god og ingen svarte at den hadde vært dårlig.

### Ulemper ved studiedeltakelsen

77 % syntes ikke studiedeltakelsen medførte ulemper. Som viktige ulemper ved studiedeltakelsen har flest oppført «tar mye tid» (23 %) eller «lang reise» (11 %). 12 % svarte at det å utsette seg for et nytt medikament som kan ha bivirkninger, var en viktig ulempe. Av 41 kommentarer til spørsmålet om hvilke ulemper som var viktigst, hadde 21 skrevet «ingen ulemper».

### Betydning for helse og livsstil

73 % trodde det hadde hatt positiv helsemessig betydning for dem å være med i studien. 86 % svarte også at de hadde fått noe bedre eller mye bedre kunnskap om kost og livsstil. Men færre svarte at det hadde endret kost- og mosjonsvaner (tab 3).

I en av studiene som gikk over to år (METEOR) målte vi fastende lipidstatus uten bruk av statin før og 2–4 måneder etter at studien var avsluttet. Det var ingen signifikante forskjeller i totalkolesterol-, LDL-kolesterol- eller triglyseridnivå før og etter to års studiedeltakelse med kost- og livsstilsveiledning. Det var imidlertid en signifikant økning av HDL-kolesterolnivået fra 1,4 mmol/l til 1,5 mmol/l (tab 4).

### Diskusjon

Svarene i spørreundersøkelsen er overveiene positive. Dette er i tråd med våre inntrykk fra det daglige arbeidet i studiene. Det er heller ikke uventet når undersøkelsen er gjort blant personer som har deltatt i en klinisk studie. Disse vil i utgangspunktet være positivt innstilt. Vi antar at svarene er representative for personer som deltar i utprøvinger under liknende forutsetninger som i våre studier.

Det kan tenkes at deltakerne på grunn av bindinger til eller påvirkning fra studiepersonalet bevisst eller ubevisst svarer mer po-

sitivt enn det er grunnlag for. Det er også mulig at de som har valgt å besvare skjemaet har vært mer positivt innstilt enn de som ikke har svart. Den lave svarprosenten for noen av studiene skyldes dels at enkelte studier har falt noe utenfor det tidsrommet som vi brukte spørreskjemaet, dels at rutinen med å dele ut skjemaet ikke er blitt fulgt. Bare unntaksvis har deltakere avslått å delta i spørreundersøkelsen.

Mange av våre studiedeltakere har familiær hyperkolesterolemi, og mange av disse har opplevd hjertesykdom i nær familie. Dette gjør antakelig motivasjonen sterk for å bidra til bedre behandling. Om den nye behandlingen ikke kommer til nytte for dem selv, kan den kanskje vise seg å bli nyttig for barn og barnebarn senere. I en studie basert på samtalegrupper, telefonintervju og spørreskjema ble det, som i vår undersøkelse, funnet at motivasjonen for deltakerne var todelt. Deltakerne ønsket personlig nytte i form av god oppfølging og behandling av eksperter i fagfeltet, men det ble også vurdert som spennende og verdifullt å delta i forskning (5).

Nesten 2/3 av dem som svarte, trodde at det nye medikamentet kunne være nyttig for dem. Formålet med kliniske legemiddelstudier er å få svar på vitenskapelige spørsmål og skaffe ny kunnskap om et nytt medikaments effekt og sikkerhet som kan komme

**Tabell 1** Studier som inngår i spørreundersøkelsen

Medikament	Deltaker/målgruppe	Hensikt/effekt mål	Antall randomisert	Avbrutt [%]	Antall besvarte spørreskjema [%]
Rosuvastatin (METEOR)	Hyperkolesterolemi	Intima-media-tykkelse i halspulsårer	39	4	30 (77)
PPAR-agonist <sup>1</sup>	Lavt HDL-kolesterolnivå	Øke HDL-kolesterolnivået	6	0	5 (83)
Rød gjæret ris/statin	Hyperkolesterolemi	Senke LDL-kolesterolnivået	42	2	17 (40)
Vitamin B6, B12 og folsyre	Høyt homocysteinnivå	Effekt på inflammasjonsmarkører	42	3	3 (7)
Koenzym Q10	Statinindusert myalgi	Effekt av Q10-tilskudd	40	2	1 (3)
MTP-hemmer <sup>2</sup>	Familiær hyperkolesterolemi	Senke LDL- og triglyseridnivået	14	4	7 (50)
PPAR-agonist <sup>1</sup>	Diabetes mellitus type 2	Redusere blodglukoseverdier. Lipideffekter	15	1	6 (40)
PPAR-agonist <sup>1</sup>	Diabetes mellitus type 2	Redusere blodglukoseverdier. Lipideffekter	13	2	11 (85)
Simvastatin/ezetimib	Familiær hyperkolesterolemi	Intima-media-tykkelse i halspulsårer	58	4	45 (78)
Pitavastatin	Hyperkolesterolemi	Senke LDL-kolesterolnivået	56	6	8 (14)
DPP-IV-hemmer <sup>3</sup>	Diabetes mellitus type 2	Redusere blodglukoseverdier	14	0	10 (71)
DPP-IV-hemmer <sup>3</sup>	Diabetes mellitus type 2	Redusere blodglukoseverdier	10	1	1 (10)
DPP-IV-hemmer <sup>3</sup>	Diabetes mellitus type 2	Redusere blodglukoseverdier	14	1	7 (50)
PPAR-agonist <sup>1</sup>	Kombinert hyperlipidemi	Effekt på lipider	2	0	2 (100)
Torcetrapib	Familiær hyperkolesterolemi	Øke HDL-kolesterolnivået	58	3	53 (91)
ACAT-hemmer <sup>4</sup>	Familiær hyperkolesterolemi	Intima-media-tykkelse i halspulsårer	54	3	46 (85)
Niacin/laropiprant	Hyperkolesterolemi	Rødmebivirkninger. Lipideffekter	33	6	21 (64)
Ikke angitt					14
Sum			510	42 (8)	287 (56)

<sup>1</sup> PPAR: peroksisomproliferatoraktivert reseptor

<sup>2</sup> MTP: mikrosomt triglyserid overføringsprotein (transfer protein)

<sup>3</sup> DPP-IV: Dipeptidyl-peptidase-IV

<sup>4</sup> ACAT: acylkoenzym A kolesterolacyltransferase

**Tabell 3** Helse og livsstil

	Antall (%)
<b>H. Tror du det har hatt helsemessig betydning for deg å være med i studien?</b>	
Tror det har hatt positiv helsemessig betydning for meg.	209 (73)
Tror ikke det har hatt helsemessig betydning for meg.	36 (13)
Tror det har hatt negativ helsemessig betydning for meg.	3 (1)
Vet ikke.	36 (13)
<b>I. Har deltakelsen i studien gitt deg økt kunnskap om kosthold og livsstil?</b>	
Noe bedre kunnskap.	151 (53)
Ja, mye bedre kunnskap.	96 (33)
Nei, ikke bedre kunnskap.	38 (13)
<b>J. Har din deltakelse i studien medført at dine kostvaner er endret?</b>	
Ja, litt.	164 (57)
Nei, for det meste ikke.	64 (22)
Ja, mye.	37 (13)
Nei, ikke i det hele tatt.	19 (7)
<b>K. Har din deltakelse i studien medført at dine mosjonsvaner er endret?</b>	
Ja, litt.	116 (40)
Nei, for det meste ikke.	103 (36)
Nei, ikke i det hele tatt.	42 (15)
Ja, mye.	23 (8)

**Tabell 4** Resultater fra 29 METEOR-deltakere. Verdiene er presentert som gjennomsnitt og standardavvik eller som median og spredning

	Ved studiestart	Ved studieslutt	2–4 md. etter studieslutt	P-verdi
Kvinner/menn (antall)	9/20			
Alder (år)	56 (46–69)			
Vekt (kg)	82,4 ± (10,7)	82,7 ± (11,6)		0,6
Totalkolesterol (mmol/l)	5,8 ± 0,5		5,9 ± (0,6)	0,2
LDL-kolesterol (mmol/l)	4,3 ± (0,5)		4,2 ± (0,6)	0,6
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,4 ± (0,2)		1,5 ± (0,3)	< 0,005
Triglyserider (mmol/l)	1,2 (0,6–2,2)		1,0 (0,5–2,1)	0,3

til nytte for fremtidige pasienter. Studiene skal ikke påføre deltakerne unødig risiko, men de er ikke utformet for å gi helsegevinst for den enkelte deltaker, slik som ved vanlig klinisk oppfølging. På engelsk brukes uttrykket «the therapeutic misconception» om en situasjon der pasienten/studiedeltakeren tror at personlig helsegevinst er formålet med den kliniske studien. Dette kan også føre til at deltakeren undervurderer risikoen og overvurderer fordelene ved å være med i studien (6). Studiene kan være placebokontrollerte eller det nye medikamentet kan bli prøvd mot annen virksom medisin. Randomisering til grupper som får ulik behandling, kan ha helsemessige konsekvenser. Det nye medikamentet kan ha gunstig effekt, ingen effekt overhodet eller virke skadelig inn på sykdommen som skal behandles (7, 8).

Eventuelle helsemessige gevinster ved å delta i kliniske legemiddelstudier er vanligvis knyttet til andre sider ved deltakelsen enn bruk av studiemedikamentet. Helsinkideklarasjonen slår fast at alle deltakere i kli-

niske utprøvinger skal være behandlet for sin sykdom etter dagens dokumentert beste metoder (9). Studiedeltakerne blir grundig undersøkt. Mange har hypertensjon, lipidforstyrrelser eller diabetes mellitus, og behandlingen må ofte justeres før de kan delta. For enkelte kan ikke-erkjente sykdomstilstander oppdages. Selve studieopplegget med hyppige visitter kan gi økt oppmerksomhet omkring helsetemaer og kan bidra til at deltakerne får en mer bevisst atferd i forhold til egen helse.

15% av våre studiedeltakere mente de burde ha fått mer informasjon om studien de deltok i. Dette tallet synes vi burde vært lavere. Det informerte studiesamtykket kan være langt og innfløkt og det kan være vanskelig for legfolk å forstå hva et studieopplegg innebærer. Det er studiepersonalets ansvar å formidle informasjonen på en god og nøytral måte og ta seg nok tid til å diskutere studien med deltakerne. Den muntlige informasjonen, og tillit og kjennskap til studiepersonalet, er for mange antakelig vel så

viktig som den skrevne pasientinformasjonen.

Det er verdt å merke seg at ingen av deltakerne oppfattet risikoen for bivirkninger/skadevirkninger av studiemedikamentet som stor, til tross for at det i pasientinformasjonene er listet opp mange mulige bivirkninger og at medikamentene vanligvis bare har vært i begrenset bruk. En del (12%) svarte imidlertid at det å utsette seg for et nytt medikament som kan ha bivirkninger, var en viktig ulempe.

En viktig ulempe er også at studiedeltakelsen tar mye tid. Dette kan føre til skjevrekuttering av deltakere til kliniske studier med overrepresentasjon av ikke-yrkesaktive personer.

De fleste respondentene tror at deltakelse har en positiv helsemessig betydning for dem. Mange oppgir ønske om veiledning i kosthold og livsstil som grunn for å delta. Vår erfaring er at behovet for konkret kostveiledning er stort. Men det er likevel et mindretall som svarer at de har endret *mye* på kostvaner og livsstil på grunn av studiedeltakelsen.

Deltakerne ser ut til å overvurdere den helsemessige gevinsten ved bruk av studiemedikamentet. Hyppig medisinsk oppfølging og veiledning i kosthold og livsstil er fordeler ved å delta i kliniske studier. Effektene av dette er imidlertid vanskelig å måle.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

e-tab 2 finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

#### Litteratur

1. Statens legemiddelverk. Årsrapport 2008. Oslo: Statens legemiddelverk, 2009.
2. Legemiddelindustriforeningens forsknings- og utviklingsrapport 2007. Oslo: Legemiddelindustriforeningen, 2007.
3. Svilaas A, Strom EC, Svilaas T et al. Reproducibility and validity of a short food questionnaire for the assessment of dietary habits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12: 60–70.
4. Crouse jr. III, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344–53.
5. Kerrison S, Laws S, Cane M et al. The patient's experience of being a human subject. *J R Soc Med* 2008; 101: 416–22.
6. de Melo-Martín I, Ho A. Beyond informed consent: the therapeutic misconception and trust. *J Med Ethics* 2008; 34: 202–5.
7. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109–22.
8. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431–43.
9. World Medical Association. Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. Jeddah: WMA, 2008.
10. Graff-Iversen S, Jennum AK, Grotvedt L et al. Risikofaktorer for hjerteinfarkt, hjerneslag og diabetes i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 2537–41.
11. Langset G, Reikvam A. Kan økning av HDL-kolesterolnivået forebygge hjerte- og karsykdom? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128: 1519–23.

Manuskriptet ble mottatt 8.1. 2009 og godkjent 8.4. 2010. Medisinsk redaktør Erlend Hem.