

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

get med alderen frem til 13 år. Dette indikerer, at der er mulighed for intervention i denne periode af barndommen, således at antallet af fremtidige KHS-tilfælde vil kunne reduceres.

Konklusion

Resultaterne af dette studie viste, at forhøjet BMI i barndommen er associeret med forhøjet risiko for KHS i voksenlivet. Det blev også påvist, at risikoen steg med barnets alder. Vi fandt ingen tærskler, over hvilke risikoen steg ekstra meget; i stedet steg risikoen lineært med BMI-z-score. Da flere børn er tungere i stadig yngre alder, indikerer vores resultater, at en øget indsats er nødvendig for at hjælpe børn til at opnå og opretholde en passende vægt med henblik på at forebygge fremtidige negative konsekvenser for helbredet.

Korrespondance: Jennifer L. Baker, Institut for Sygdomsforebyggelse, Center for Sundhed og Samfund, DK-1357 København K. E-mail: jba@ipm.region.dk

Antaget: 9. maj 2008
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelser: Dette arbejde er støttet af NIH (F32DK070491) til Jennifer L. Baker og Hjerteforeningen 04-10-B191-A285-2201 til Lina W. Olsen. Vi takker Den Kommunale Sundhedstjeneste, København for deres fortsatte arbejde med skolelægeundersøgelserne.

This article is based on a study first reported in The New England Journal of Medicine 2007;357:2329-37.

Litteratur

1. Pearson S, Olsen LW, Hansen B et al. Stigning i overvægt og fedme blandt københavnske skolebørn i perioden 1947-2003. Ugeskr Læger 2005;167: 158-62.
2. Weiss R, Dziura J, Burgert TS et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004;350:2362-74.
3. Abraham S, Collins G, Nordsieck M. Relationship of childhood weight status to morbidity in adults. HSMHA Health Rep 1971;86:273-84.
4. Mossberg HO. 40-year follow-up of overweight children. Lancet 1989;2: 491-3.
5. Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K et al. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. Am J Clin Nutr 1998;67:1111-8.
6. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J et al. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. BMJ 2001;322:949-53.
7. Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J et al. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. BMJ 1999;319:1403-7.
8. Sørensen TIA, Sonne-Holm S. Risk in childhood of development of severe adult obesity: retrospective, population-based case-cohort study. Am J Epidemiol 1988;127:104-13.
9. Bua J, Olsen LW, Sørensen TIA. Secular trends in childhood obesity in Denmark during 50 years in relation to economic growth. Obesity 2007;15: 977-85.
10. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320:1240-3.

Effekten af GCP-direktivet på forskerinitierede kliniske lægemiddelforsøg – sekundærpublikation

Cand.pharm. Louise Berendt, cand.pharm. Cecilia Håkansson, cand.pharm. Karin Friis Bach, overlæge Kim Dalhoff, overlæge Per Buch Andreasen, cand.pharm. Lene Grejs Petersen, kontorchef Elin Andersen & professor Henrik Enghusen Poulsen

Lægemiddelstyrelsen,
Rigshospitalet, Klinisk Farmakologisk Afdeling Q7642,
Københavns Universitetshospitals GCP-enhed og
Københavns Universitet, Sundhedsvidenskabeligt Fakultet

Resume

Fra 2004 skal alle kliniske lægemiddelforsøg efterleve *good clinical practice* (GCP), hvilket er nyt for de forskerinitierede forsøg. Vores undersøgelse viser, at direktivet ikke har påvirket antallet af forskerinitierede forsøg. Derimod ses der et jævnt fald fra 1993 til 2006. At der ikke ses en nedgang i forbindelse med indførelsen af GCP, kan skyldes, at der på forhånd var etableret GCP-enheder ved universitetshospitalerne. Offentligt ansatte forskere kan således udføre klinisk forskning under samme betingelser, som klinisk forskning udføres i lægemiddelindustrien.

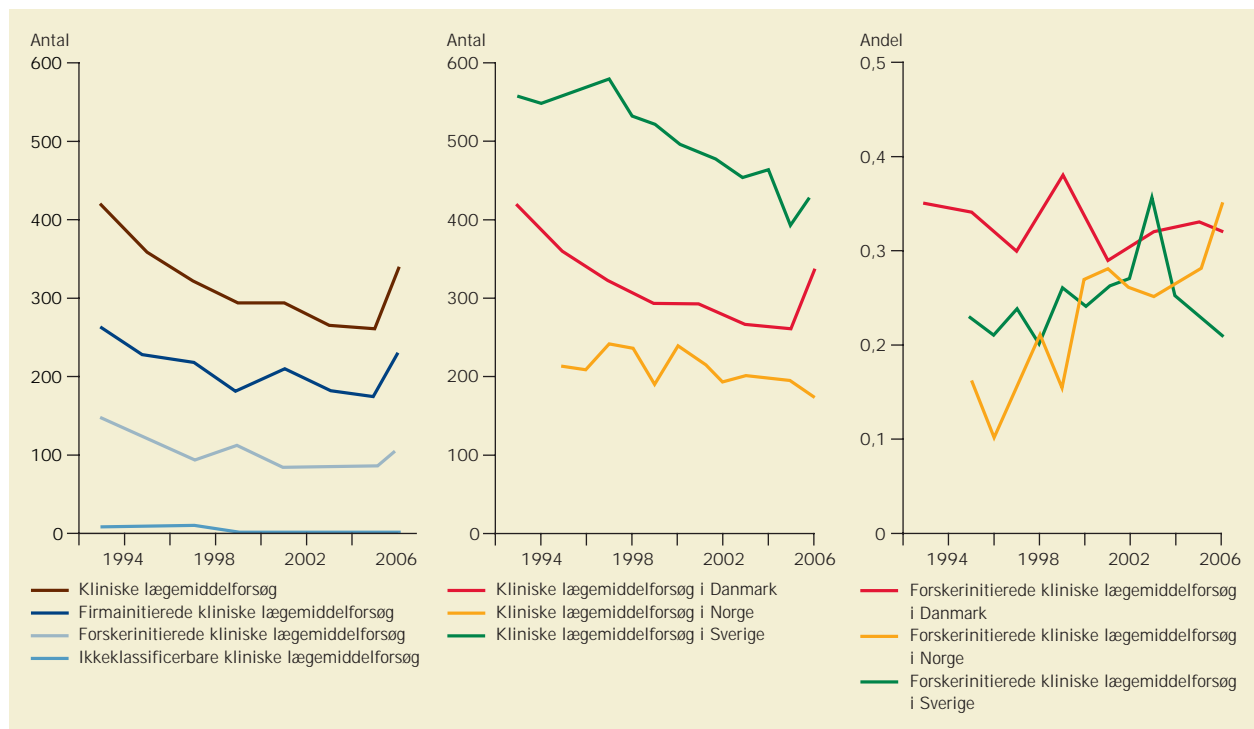
EU-direktiv 2001/20/EF om kliniske forsøg [1] trådte i kraft den 1. maj 2004. Direktivet påbød efterlevelse af *good clinical practice* (GCP) for alle kliniske lægemiddelforsøg inklusive forskerinitierede forsøg og ikke kun for firmainitierede forsøg som hidtil. GCP medfører et omfattende papirarbejde i form af dokumentation, monitorering og audit og øger dermed resurseforbruget. Dette forhold rejste en debat, hvor man forudså nedgang og endog ophør af offentlig klinisk forskning [2-4]. Utilfredsheden blandt offentligt ansatte forskere bundede i en generel opfattelse af, at GCP er bureaukratisk og tidskrævende uden at sikre højere kvalitet.

Vi gennemgik derfor ansøgninger om kliniske forsøg indsendt til Lægemiddelstyrelsen for at undersøge en hypotese om, at direktivet om kliniske forsøg medførte en øjeblikkelig og påfaldende reduktion i antallet af forskerinitierede kliniske forsøg.

Metode

Vi gennemgik dokumenter og elektroniske filer i Lægemiddelstyrelsen for ulige år i perioden 1993-2005. Data for 2005 fra den fælles europæiske database over kliniske forsøg,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



Figur 1. Samlet antal ansøgninger til Lægemiddelstyrelsen om forsker- og firmainitierede kliniske lægemiddelforsøg i Danmark og samlet antal ansøgninger til danske, norske og svenske lægemiddelmyndigheder i perioden 1993-2006. Brugen af svenske og norske tal sker med tilladelse fra de respektive myndigheder.

EudraCT, [5] stemte overens med data indsamlet i Lægemiddelstyrelsen, og vi inkluderede derfor EudraCT-data for 2006. Hyppigheden af monitorering og publicering blev bestemt i en randomiseret stikprøve af godkendte, forskerinitierede kliniske forsøg. For at sikre lav inter-observatørvariation fandt træning sted forud for dataindsamlingen.

Ansøgninger om forskerinitierede kliniske lægemiddelforsøg blev defineret ud fra følgende kriterier: 1) Forsøgsdata og publikationsrettigheder skulle tilhøre offentligt ansatte forskere, og 2) der skulle ikke være anført en navngiven lægemiddelvirksomhed på forsøgsprotokollens forside.

Ansøgninger om firmainitierede kliniske forsøg blev defineret ud fra følgende kriterier: 1) Ansøgningen skulle være indsendt af en lægemiddelvirksomhed, 2) en navngiven lægemiddelvirksomhed skulle være anført på forsøgsprotokollens forside og 3) forsøgsdata og publikationsrettigheder skulle tilhøre en lægemiddelvirksomhed.

De ansøgninger, som ikke kunne kategoriseres som enten

forsker- eller firmainitierede, blev registreret som ikkeklassificerbare. Årsagerne til dette var f.eks. manglende dokumenter eller manglende protokoller. Tilsvarende tal fra svenske og norske myndigheder blev indhentet.

Ud fra en computergenereret liste over tilfældige tal blev en stikprøve af forskerinitierede kliniske forsøg, der var anmeldt i ulige år i perioden 1993-2003, udvalgt. Denne stikprøve og alle forskerinitierede kliniske forsøg, der var anmeldt efter den 1. maj 2004, blev gennemgået med hensyn til planlagt antal forsøgspersoner og planlagt monitorering. Publikationsraten for godkendte forskerinitierede kliniske forsøg blev fastlagt ved søgning i Medline efter investigatører og forsøgsmedicin (sidstnævnte så vidt muligt i form af MeSH-termer).

Resultater

Det totale antal ansøgninger om kliniske forsøg indsendt til Lægemiddelstyrelsen 1993-2006 faldt kontinuerligt fra 417 i

Tabel 1. Antal forsøgspersoner, median (10- og 90-percentiler), i danske og internationale forskerinitierede kliniske lægemiddelforsøg.

	1993	1995	1997	1999	2001	2003	2004	2005
Danmark ^a	30 (10-193)	30 (10-112)	30 (10-120)	31 (10-101)	24 (10-174)	30 (10-126)	40 (15-73)	50 (15-154)
Internationalt ^b	200 (60-500)	30 (30-30)	340 (40-700)	115 (30-660)	300 (45-1.500)	300 (44-9.000)	70 (18-10.000)	300 (58-2.640)

a) 21-66 forsøg; b) 1-18 forsøg.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

1993 til 260 i 2005 og steg til 336 i 2006. Antallet af ansøgninger om forskerinitierede forsøg faldt fra 147 i 1993 til 86 i 2005 og steg til 107 i 2006. Antallet af ansøgninger om firmainitierede kliniske forsøg faldt fra 262 i 1993 til 174 i 2005 og steg til 229 i 2006 (Figur 1). Disse tal blev sammenlignet med antallet af ansøgninger til de norske og svenske lægemiddelmyndigheder (Figur 1).

Det mediane antal forsøgspersoner i forskerinitierede kliniske forsøg – nationale såvel som internationale (multicenter) forsøg – ændrede sig ikke signifikant i den undersøgte periode. Tabel 1 angiver ligeledes 10-percentiler og 90-percentiler for disse forsøg (Tabel 1).

Hypigheden af planlagt monitorering og publikationsraten blev undersøgt for 386 tilfældigt udvalgte, godkendte, forskerinitierede kliniske forsøg. Andelen af forsøg med planlagt monitorering steg signifikant fra 4% i 1993 til 33% i 2003 ($p < 0,05$). Fra 1. maj til 31. december 2004 blev det i 89% af forsøgsprotokollerne nævnt, at monitorering var planlagt. I 2005 var dette tal 98%. Indtil 2001 var publikationsraten for godkendte forskerinitierede kliniske forsøg ca. 30%. Der blev ikke fundet publikationer om forsøg, der var godkendt efter den 1. maj 2004.

Diskussion

Krafttrædelsen af EU-direktivet om kliniske forsøg medførte hverken nedgang i antallet af forskerinitierede eller firmainitierede kliniske lægemiddelforsøg i Danmark. Imidlertid observeredes en jævn nedadgående tendens i antallet af kliniske forsøg fra 1993 og frem. Stigningen i antallet af kliniske forsøg i 2006 kan ikke forklares, og det bør undersøges nærmere, om den skyldes en ny tendens eller blot var en tilfældighed.

Efterlevelse af EU-direktivet blev evalueret på baggrund af antallet af forsøg med planlagt monitorering. Monitorering var planlagt i 89% af de forsøg, der var anmeldt i 2004, og i 98% af de forsøg, der var anmeldt i 2005. Manglende efterlevelse af direktivet kan således afvises som årsag til, at der ikke sås en negativ effekt på antallet af forsøg.

På trods af enkelte store internationale forsøg steg antallet af forsøgspersoner ikke signifikant over perioden. Nedgangen i antal forsøg synes derfor ikke at skyldes en tendens til at gå fra mange små forsøg i retning af færre, større forsøg. I data-materialet indgik enkelte internationale forskerinitierede forsøg, som omfattede flere forsøgspersoner. Det var ikke muligt for os at afklare, hvor mange af disse forsøgspersoner der var danske, men det drejer sig under alle omstændigheder ikke om tusinder.

En opgørelse over forskerinitierede kliniske forsøg på et større universitetshospital i Østrig viste et fald på 66% i den offentlige forskning efter ikrafttrædelsen af direktivet om kliniske forsøg. Antallet af firmainitierede forsøg var derimod konstant [6]. I Norge og Sverige sås en tendens, der lå mellem tendenserne i Danmark og Østrig. Faldet i den offentlige

forskning skal ses i sammenhæng med de enkelte landes forskelligartede tilgang til indførelsen af et offentligt baseret system for GCP. En afgørende forskel mellem Danmark og Østrig er netop, at der i Danmark blev etableret GCP-enheder fra 1995, mens et sådant system endnu ikke eksisterer i Østrig. De danske GCP-enheder finansieres af universiteter og universitetshospitaler og yder gratis bistand til forskerinitierede kliniske forsøg. Den arbejdskraft, man har investeret til dette formål, udgør fem personer pr. mio. indbyggere. Vi mener, at GCP-enhederne og fokus på tilgængelig ekspertise inden for GCP kan forklare forskellen mellem Østrig og Danmark i udviklingen inden for offentlig klinisk forskning.

Under hele observationsperioden 1993-2006 blev kun ca. 30% af forsøgene publiceret. Årsagen hertil kendes ikke, men bør undersøges nærmere.

Vi konkluderer, at forskere, der udfører forskerinitierede kliniske forsøg, kan efterleve GCP på linje med firmainitierede forsøg, som i praksis har efterlevet kvalitetsstandarderne i mange år. Det er dog en forudsætning, at universiteter og hospitaler tildeler resurser til driften af GCP-enhederne. For at hindre et fald i den offentlige lægemiddelforskning, er det nødvendigt at allokere eller omfordele de relativt få resurser, der kræves til driften af disse enheder, inden man bevilger flere resurser til den forskerinitierede lægemiddelforskning.

Korrespondance: Louise Berendt, GCP-enheden, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: loubert03@geh.regionh.dk

Antaget: 6. februar 2008
Interessekonflikter: Ingen

This article is based on a study first reported in *BMJ* 2008;336:33-5.

Litteratur

1. EU Direktiv 2001/20/EC fra Europaparlamentet og Rådet af 4. april 2001 vedrørende medlemsstaternes revision af nationale love, regulativer og bekendtgørelser i forbindelse med implementeringen af god klinisk praksis i udførelsen af kliniske forsøg med lægemidler til mennesker. *Official J Eur Commun* 2001;L121:34-44.
2. Hemminki A, Kellokumpu-Lehtinen PL. Harmful impact of EU clinical trials directive. *BMJ* 2006;332:501-2.
3. Mayor S. Squeezing academic research into a commercial straitjacket. *BMJ* 2004;328:1036.
4. Morice AH. The death of academic clinical trials. *Lancet* 2003;361:1568.
5. European Commission. European clinical trials database. <http://eudract.emea.europa.eu>
6. Singer E. Future of investigator initiated trials in EU academia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;101(suppl 1):11.