

Bruk av data fra kunnskaps- oppsummeringer for å identifisere forskningsbehov

2008

10. april 2008

Tittel Bruk av data fra kunnskapsoppsummeringer til å identifisere forskningsbehov

Institusjon Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Ansvarlig John-Arne Røttingen, *direktør*

Forfattere Berit Mørland, *assisterende direktør*

ISBN 978-82-8121-212-1

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, 10. april 2008

Oppsummering

Notatet er utarbeidet på Kunnskapssentrets initiativ, men i tråd med tilsvarende tiltak fra andre organisasjoner.

Det oppsummerer de relevante synspunkter og informasjon om fremtidig forskningsbehov som er avdekket i forbindelse med oppsummeringer av eksisterende forskning. Notatet omhandler 23 kunnskapsoppsummeringer publisert i 2007.

Innledning

Det er et faktum at selv omfattende oppsummeringer av foreliggende kunnskap om en problemstilling (metodevurderinger / HTA), ofte munner ut i en konklusjon om at ”mer forskning er nødvendig”. For brukerne av kunnskapsoppsummeringene kan dette være en nyttig erkjennelse, men sjelden mer enn det.

Innen forskningspolitikk generelt gjelder et behov for mer forskning. Allerede ved Kunnskapssenterets brede bestillingsprosess om kunnskapsoppsummeringer, er spørsmålene utformet og konkretisert ut fra behovet for mer kunnskap. Samtidig er man inneforstått med at disse spørsmålene kan besvares både ved å identifisere foreliggende kunnskap, eller ved å konkludere med at mer forskning er nødvendig.

Det er en økende internasjonal oppfatning om at kunnskapsoppsummeringer bør kunne utnyttes til å gi mer *spesifikk identifikasjon av ubesvarte spørsmål og konkrete kunnskapshull*. Likeledes at denne informasjonen burde være verdifull for planleggere av ny primær forskning. Det skal understrekes at målsettingen gjelder klinisk/epidemiologisk human forskning, og ikke grunnleggende basalforskning.

Noen av Kunnskapssenterets søsterorganisasjoner er etablert nært opp til organisasjoner som samtidig også prioriterer og finansierer forskning, eks Alberta Heritage Foundation for Medical Research, som har en egen HTA (Health Technology Assessment)- unit (1). Andre har selv mandat å lyse ut, prioritere og finansiere prosjekter innen klinisk forskning, som National Coordination Centre for HTA (NCCHTA) i UK (2). Atter andre har som mandat å aktivt gi råd til forskningsfinansierende institusjoner, som National Institute for Clinical Excellence (NICE) i Storbritannia har overfor britisk helsevesen og forskningsråd, (MRC, Medical Research Council) (3).

” NICE describes any evidence gaps that are found when it produces guidance on specific treatments or care - as Research Recommendations”

Kunnskapssenteret har ikke noe slikt formelt mandat i sine vedtekter. Vi har imidlertid erfart et økende behov for å systematisere og formidle de forskningsbehov som jevnlig reises ut fra identifisert dokumentasjon eller i dialog med eksterne faggrupper.

Internasjonalt er det tatt et initiativ for å systematisere og forbedre presentasjonen av forslag om forskningsbehov (4), hvor det foreslås en sjekklister som beskriver omfanget av kunnskapsmangelen og gir anbefalinger, se nedenfor.

Kunnskapscenteret har tatt utgangspunkt i denne, og i løpet av år 2007 innført et eget punkt i rapporteringen av i våre kunnskapsoppsummeringer, under overskriften *Behov for videre forskning*.

I 2007 er dette punktet besvart relativt generelt og overordnet, men noe mer konkret enn i tidligere års rapporter.

Det er en fremtidig målsetting at kommentarer om forskningsbehov skal benytte internasjonale erfaringer, inkludert følgende **sjekkliste** til å besvare spørsmålet så konkret som mulig. Sjekklisten E-PICO-T er en standardisert versjon som bygger på PICO-formatet. PICO-formatet benytter klare definisjoner av Population, Intervention, Comparison og Outcome som gullstandard for vurdering av effekt av tiltak.

Det er imidlertid også en målsetting at alle utredninger skal ha tatt høyde for mulige prosjekter som er på gang, men ennå ikke publisert innen fagområdet, ved å søke i databaser over pågående kliniske studier slik at det dermed også gjøres rede for ny mulig kunnskap på området.

- E-PICO-T:
 - (**E**vidence) Samlet status for dagens kunnskap, per dags dato
 - (**P**opulation) Hvilke pasientgruppe dreier det seg om
 - (**I**ntervention) Hvilke(n) type intervensjon (omfatter også diagnostikk, rådgivning, pleie osv)
 - (**C**omparisons) Hvilke alternativer bør det sammenlignes med
 - (**O**utcomes) Hva er utfallet man ønsker kunnskap om, omfatter også bivirkninger
 - (**T**ime stamp) Dato for anbefalingen

- Hvilke studiedesign er optimale, evt. mulige
- Hvilke tidsrammer bør studiene ha
- Hvilke vurderingselementer bør inkluderes (etikk, organisering)
- Hvilke fagmiljøer er mest aktuelle for ytterligere forskning
- Er det aktuelt med internasjonalt samarbeid

Sjekklisten representerer en nyttig øvelse, men bør settes inn i hver enkelt sammenheng og ikke benyttes for snevert. Erfaringer viser at ikke all forskning kan sorteres etter E-PICO-T, blant annet kan det være ubesvarte spørsmål som viser behov for mer kvalitativ forskning.

Kunnskapssenteret planlegger å samle anbefalingene om forskningsbehov i egne (halv)årlige rapporter, som formidles som vedlegg til årsrapporten, og øvrige rapporter til etatsstyrer Helsedirektoratet. Rapportene vil også formidles til Forskningsrådet, de regionale helseforetakenes forskningsavdelinger, Universitets- og høskolesektor, Nasjonalt folkehelseinstitutt, samt Helse- og omsorgsdepartementet.

Dette notatet har som målsetting å oppsummere resultatene fra 2007

Metode

Av totalt 23 rapporter (kunnskapsoppsummeringer) Kunnskapssenteret publiserte i 2007, inneholdt de 10 første mer generelle diskusjoner hvor behov for mer forskning var kommentert. De siste 12 rapportene var utarbeidet med et eget kapittel om Behov for videre forskning.

Det var stort sett mer generelle kommentarer om forskningsbehov i de første rapportene, mens et eget kapittel om behov for videre forskning synes å ha bidratt til å spisse og konkretisere behovene.

Vi har gått gjennom alle rapportene og hentet ut relevante synspunkter og informasjon om fremtidige forskningsbehov. Disse er vist i en samlet oversiktstabell, i tillegg til at de viktigste funnene er oppsummert i resultatkapitlet.

Resultat

HOVEDUTFORDRINGER I FORSKNINGSBEHOV

De felles aspektene (1-5) som er oppsummert nedenfor, fremkom som generelle gjennomgangstemaer i vurdering av alle rapportene.

1) Langtidseffekter, bedre oppfølgingsdata;

Eks: effekt av vaksiner, effekt på barna etter in vitro fertilisering, bruk av ny teknologi, volum og kvalitet

Dette kan både være snakk om at en klinisk studie planlegges over et lengre tidsrom, og at man etablerer gode registre (databaser) som følges opp med datainnsamling.

2) Norske studier, evt mer relevante for norske forhold enn det som ofte foreligger av amerikanske studier

Eks: betydningen av volum og kvalitet i terapeutisk medisin, effekt av psykososiale tiltak ved ulykker, helseøkonomiske beregninger

3) Bruk av relevante sammenligninger, gode kontrollgrupper

Eks: ny teknologi må sammenlignes med varianter av best mulig eksisterende opplegg i form av relevant standardbehandling, dette gjelder også nye legemiddelkombinasjoner, psykiske intervensjoner.

4) Før-etter studier

Utfordringer her er både etablering av gode registreringer av status før studien starter, og en tilstrekkelig langtidsoppfølging

Eks: organisatoriske tiltak, kvalitetsprosesser, screeningtiltak

5) Flere helseøkonomiske studier

Mer og bedre informasjon om ressursinnsats, gjerne basert på norske forhold.

Eks: ny teknologi

KONKRETE FORSKNINGSBEHOV, OPPSUMMERING FRA RAPPORTENE¹

Rapport (nr.)	Rapportens formål	Behov for videre forskning
Pasientsikkerhet i sykehus - kunnskap eller kampanje? (01)	I 2004 ble det lansert en kampanje av the Institute for Health Improvement (IHI) som tok mål av seg å spare 100 000 liv i amerikanske sykehus i løpet av 18 måneder (100K - Campaign). Det er reist spørsmål om å vurdere dokumentasjonen for de seks satsingsområdene kampanjen fokuserer på	Overføringsverdien av studier fra andre land kan være begrenset. Nasjonale strategier og tiltak i Norge bør derfor i størst mulig grad baseres på kunnskap om problemomfang og klinisk praksis i Norge.
TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer: Effekt og bivirkninger over tid(02)	Det er reist spørsmål om bruken av TNF-hemmere i vanlig klinisk praksis kan ha hyppigere og mer alvorlige bivirkninger enn det som er fremkommet i de randomiserte kontrollerte kliniske studiene. Det har særlig vært spørsmål om økt risiko for alvorlige infeksjoner, opportunistiske infeksjoner og kreftsykdom. Målet med rapporten er å vurdere data fra registre og bivirkningsdatabaser for å sammenstille erfaringer fra bruk av TNF-hemmere i klinisk praksis.	Behov for langtidsstudier: For å kunne evaluere bivirkninger som forventes å kunne oppstå etter flere års eksponeringstid, er det et problem at oppfølgingstiden også i registerstudier er for kort til at vi kan gi konklusjoner om risiko for alvorlige bivirkninger som f.eks kreft.
Forebygging av selvmord, del 2 (04)	Effekten av tiltak for å forebygge selvmord innen psykiatrisk spesialisthelsetenesten	Stort behov for forskning som evaluerer flere typer relevante intervensjoner,; som hospitalisering ved selvmordsfare, beskyttelsestiltak (begrenset tilgang til farlige midler og fysiske sikringstiltak i institusjoner), "ikke-selvmordskontrakt", overvåking
Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Vurdering av effekt av profylaktiske HPV-vaksiner (05)	Det er til nå utviklet to vaksiner mot humant papillomavirus, Gardasil® og Cervarix®. Begge vaksinene er typespesifikke og retter seg mot de to genotypene som har årsakssammenheng til de fleste tilfellene av livmorhalskreft i store deler av verden, type 16 og 18.	Studier over hva er varigheten av vaksine effekten, avklaring om behov for booster doser
Benzodiazepiner i behandling personer med	Benzodiazepin- og benzodiazepinlignende preparater brukes i behandling av psykiatiske sykdommer som angstlidelser og søvnforstyrrelser, Samtidig er benzodiazepiner ettertraktede som rusmidler, og ulempene må veies mot nytten.	Studier som undersøkte eventuell nytte av benzodiazepiner for personer med rusmiddelproblemer finnes ikke

¹ Rapportene er referert i kronologisk rekkefølge

rusmiddelp roblemer (06)	Hva sier tilgjengelig vitenskapelig litteratur om nytten av benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer?	
Mannlig infertilitet: Intracytopl asmatisk spermieinj eksjon (ICSI) med spermier uthentet fra bitestikkel eller testikkel (07)	I Norge har enkelte sykehus midlertidig godkjenning til å hente ut spermier til bruk ved ICSI. I 2007 skal myndighetene vurdere hvorvidt uthenting av spermier skal være tillatt også i fremtiden.	Oppfølgingsdata på barna født etter metoden. Norsk oppfølging, og internasjonalt samarbeid (det er få tilfelle) for å frem mer enn graviditetsdata.
Mammogra fiscreening av kvinner 40-49 år (09)	Hva sier tilgjengelig vitenskapelig litteratur om effekten av mammografiscreening for kvinner mellom 40 og 49 år, og for alle kvinner?	Forskning på andre faktorer for å nå fram til en beslutning om eventuell utvidelse av mammografiscreeningen, blant annet kostnader og etiske overveielser.
Pasientvol um og behandling kvalitet ved hjerte- og karsykdom mer (10)	Gir høyt pasientvolum (antall pasienter) per sykehus eller lege bedre kvalitet på behandlingen?	Prospektiv innsamling av data. (og andre land enn USA). Behov for : Kliniske indikator-data, andre enn mortalitet Databaser over behandlingsforløp, koplet til organisatoriske forhold Risikojusteringer
Tiltak for å redusere røyking, spesielt i grupper med lav sos.øk. status (13)	Hva er effekten av tiltak 1) for å redusere røyking blant ulike sosioøkonomiske grupper? 2) for å redusere røyking blant lavere sosioøkonomiske grupper?	Flere studier som rapporterer effekter separat for grupper med lav sosioøkonomisk status.
Psykososia le tiltak ved kriser og ulykker (14)	Kan psykososiale tiltak iverksatt inntil ett år etter ulykker og kriser forebygge traumerelaterte psykiske lidelser og funksjonssvikt?	Relevante studiedesign som sammenligner tiltak. Norske studier.
TNF- hemmere og efalizumab ved behandling av hudsykdo	Personer med kroniske hudsykdommer som psoriasis, pyoderma gangrenosum og Behçets sykdom har behov for kontinuerlig oppfølging og behandling.. De biologiske legemidlene tumornekrosefaktor-alfa-hemmere (TNF-alfa-hemmere) og efalizumab minsker uønsket immunologisk aktivitet og kan derfor være et viktig alternativ for pasienter med disse hudsykdommene.	Sammenligninger med tradisjonell psoriasisbeh., med flere TNF alfa hemmere-varianter, med og uten annet immunosuppressivt medikament. Doseringsstudier Bør testes på flere hudsykdommer. Langtidsstudier

mmer (15)		
Effekt og sikkerhet for SSRI og andre nyere antidepressive legemidler ved depresjon hos voksne (17)	SSRI (selektive serotoninreopptakshemmere) og andre nyere antidepressive legemidler er nå mye brukt i behandling av depresjon. Hensikten med gjennomgangen er å undersøke om det fins forskningsgrunnlag for å velge det ene preparatet framfor det andre (foretrukket legemiddel)	Flere og bedre , mer relevante sammenligningsstudier for nye legemiddelkombinasjoner. Stor nok styrke til å avdekke forskjeller , langtidseffekter.
In vitro-modning ubefruktede egg ved assistert befruktning (18)	Å oppsummere studier som har evaluert kliniske utfall av graviditeter med in vitro-modning av egg, samt helse og nevrologisk utvikling hos barn født etter denne metoden.	Behov for Randomiserte studier som vurderer nytte og sikkerhet. Ingen studier har fulgt barna lenger enn to år, dvs det er behov for lengre oppfølgingstid.
Målstyring sverktøy i sykehus (19)	For å møte nyere ledelsesutfordringer har norske sykehus tatt i bruk ulike strategiverktøy som skal ivareta resultatdokumentasjon og tilbakemelding. Gir målstyringskort og EFQM bedre strategier, bedre ledelse eller bedre kvalitet i sykehus?	Bedre førtidsregistreringer, lengre tidsoppfølging. Eks tidsserieanalyser med minst tre registreringer før og etter intervensjon. Data fra flere nivåer i organisasjonen Utvikling av IKT for flere data Generelle studier av organisasjoner, Validering av instrumenter, ekstern validitet
Arkitektur og design for livskvalitet. (20)	Med jevne mellomrom stilles spørsmålet om omgivelsene har effekt på helsen. Kartleggingen gir et deskriptivt innblikk i hva som finnes av forskning på området helseeffekter av arkitektur og design.	Vise nytteverdien av å benytte denne form for studiedesign (effektforskning, RCT) også på nye fagintervensjoner
Dobbeltblindet diagnose og ruslidelse (21)	Kartleggingsverktøy blir tatt i bruk uten at de først har vært testet tilstrekkelig. Ulike studier rapporterer resultatene forskjellig, noe som vanskeliggjør sammenlikning. I tillegg til utprøving av testegenskaper er det vesentlig å være oppmerksom på at verktøyene kan være best egnet i ulike populasjoner ruslidelse og psykisk lidelse.	Flere studier for å kartlegge mer om hvilke tester som har god diagnostisk nøyaktighet, i hvilke populasjoner for de ulike lidelser. Behov for mer data på både screeningverktøy og diagnoseverktøy
Helseeffekt av nyfødte screening for medfødte stoffskiftesykdommer (22)	Det utføres screening av nyfødte som standard i Norge i dag for to sykdommer: medfødt hypotyreose og Føllings sykdom (fenyketonuri). Det er foreslått å utvide nyfødtescreeningen i Norge med ytterligere 19 medfødte stoffskiftesykdommer:	Behov for RCT som vurderer effekter og mulige uheldige virkninger (av nye tiltak)før screening iverksettes. Kontrollerte før- etter studier i en screenet befolkning sammenlignes med u-screenet.
Helseøkonomisk	Hensikten med evalueringen var å beregne merkostnader og mereffekt ved å legge	Helseøkonomisk evaluering avhenger av flere gode kliniske studier med langtidsoppfølging. Tillegg av

evaluering av bevacizumab ved metastatisk kolorektal cancer.(23)	bevacizumab til standard førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalcancer.	ny teknologi (som mabs) må sammenlignes med standardbehandling. Bedre info om ressursinnsats i Norge. (antall kurer, antall kontroller, tidsbruk)
---	---	---

Diskusjon

Det er påfallende mange av Kunnskapssenterets oppsummeringer som understreker et behov for mer og bedre forskning. Dette er ikke uventet siden et av kriteriene for å starte en oppsummering er at det foreligger uenighet eller det er usikkerhet. Dette er et viktig budskap ettersom det gjelder mange problemstillinger hvor senteret er bedt om å utarbeide et (godt) grunnlag for beslutninger i helsevesenet.

Svært mye av den kliniske forskningen norsk helsevesen baserer seg på, er finansiert og til dels utført av farmasøytisk og annen industri. Dette er ressurskrevende studier, som tradisjonelt også har hatt en bred og systematisk forskningsdesign. Men også i tilknytning til mange av disse, påpekes det behov for bedre sammenligningsgrunnlag og lengre forløpstudier for å gi en større sikkerhet med hensyn til effekt og bivirkninger. Dette behovet vil sannsynligvis bli stadig tydeligere, med raskt økende nyvinninger f. eks fra bioteknologisk forskning.

Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsetjenesten har tatt til orde for en satsing på offentlig finansiert klinisk forskning i Norge. Slik forskning skal ha som mål å sikre at helsetjenestens ressurser prioriteres til beste for pasientene og samtidig gjøres kostnads-effektiv. Forskningen skal være uavhengig av eventuelle produsenter, men ta høyde for de behov som er relevante for beslutninger i norsk helsetjeneste.

Denne gjennomgang av forskningsbehov ut fra kunnskapsoppsummeringer understøtter dette behovet. Det er behov for studier som kan bistå helsemyndighetene på alle nivåer i beslutninger for innføring og prioritering av tiltak i helsevesenet. Dette er spesielt godt synlig når det gjelder spørsmål om ny og kostbar teknologi, men det er også aktuelt for beslutninger som gjelder prosedyrer og organisering.

Vår gjennomgang har også avdekket et klart behov for studier som er gjort i Norge, eller under sammenlignbare forhold

Referanser

1. Ann Scott , Carmen Moga, Christa Hershall *Using HTA to Identify Research Gaps: A Pilot study*. Alberta Heritage Foundation for Medical Research 2006..
2. www.hta.ac.uk
3. www.nice.org.uk/aboutNICE
4. Brown P et al. *How to formulate reasearch recommendations* BMJ 333, 804, 2006..