

CANCERPATIENTER I

Information till cancerpatienter som deltar i fas1-studier bör förbättras. En ny studie visar att patienter som deltar i dessa studier har orealistiska förväntningar på bot. I samma studie har hoppets betydelse i livets slutskede analyserats. **Tove Godskesen**, dr med vet, sjuksköterska, lektor vid Högskolan i Gävle, avd för hälsa- och vårdvetenskap, redogör för sina studier i sin avhandling.

Var tredje person i Sverige kommer under sin livstid att drabbas av cancer¹, vilket innebär att cancer är en folksjukdom. Stora summor pengar läggs ner på cancerforskning. Många säger att det inte alls är en omöjlig uppgift att besegra cancer, medan andra säger att det kommer att bli mycket svårt. Säkert är dock att om forskningen ska gå framåt krävs mycket pengar och hängivna forskare. Men inte bara det. En grundförutsättning för att vi ska kunna få fram nya eller bättre cancerbehandlingar är att nya substanser testas på patienter i läkemedelsstudier, så kallade kliniska prövningar. Om inte patienter vill delta i medicinsk forskning kommer inte cancerforskningen att lyckas. Det är därför viktigt att undersöka hur patienter ser på deltagande i läkemedelsforskning. Trots att många

cancerpatienter i Sverige deltar i läkemedelsstudier finns det väldigt lite forskning om varför de väljer att delta, om de förstått informationen de fått och hur de upplever sitt deltagande.

Avhandlingen *Patients in clinical cancer trials: Understanding, Motivation and Hope* handlar om just detta. (Tove Godskesen, Uppsala universitet, 2015). Avhandlingen fokuserade på patienter i läkemedelsstudier, om varför de valde att vara med, deras förståelse av informationen de fick och erfarenheter av att delta.

DELTAGARE I FAS 1-STUDIER FÖRSTOD INTE STUDIENS SYFTE

I en av avhandlingens delstudier lades fokus på patienter som deltar i fas 1-studier. I intervjustudien ingick 14 personer, fem kvinnor och nio män, som hade melanom, prostata-, lung- eller pankre-

ascancer. Alla var obotligt sjuka i sin cancer och hade valt att ingå i en fas 1-studie efter att deras standardbehandling hade avslutats. Deltagarna intervjuades om tre frågor; valet att delta i en läkemedelsstudie, om de hade förstått den information de hade fått och om sina upplevelser av att delta. Resultaten visade att studiedeltagandet gav dem förnyat hopp och att de var villiga att prova allt, att de hade orealistiska förväntningar om att bli friska och liten kunskap om syftet med dessa studier. Internationell forskning har tidigare visat att patienter i livets slutskede ofta väljer att gå igenom en riskfylld och tuff behandling med liten chans att bli botade. Den aktuella avhandlingen bekräftar detta. Ingen av deltagarna var bekymrad över biverkningar. En deltagare sa: "Jag går ju inte med på att de hugger



kliniska prövningar

av armar och ben, inte på att bli ett kולי, men lite får man ju tåla! Däremot hade jag ingen aning om att det skulle göra så ont...”

En förklaring till att många väljer att delta kan vara att svårt sjuka människor upplever att det inte finns andra alternativ och att en läkemedelsstudie blir ett halmstrå att klamra sig fast vid. Flera intervjuade jämförde sitt deltagande med att köpa en lott; utan lotten *kan* man inte bli en lycklig vinnare och det är därför bättre att satsa än att inte göra det. Deltagarna var informerade om att substansen de fick testades för första gången på människa, men de förstod inte syftet med dessa studier. Inställningen var att ”min doktor hade inte frågat mig om jag ville delta i studien om det inte fanns något bevis för att den fungerar. Något måste de ha sett”. Att

delta i en fas 1-studie beskrevs också som att ta del av en VIP-behandling. De var tacksamma för det goda omhändertagande de fick och uppskattade den nära relationen med forskningssjuksköterskorna. Det kan vara mycket positivt att hysa hopp och resultaten visade att patienterna mådde psykologiskt bra av att vara med i studien.

DELTAGANDE I LÄKEMEDELSFORSKNING KAN HA AVIGSIDOR

Men att delta kan också ha avigsidor. All läkemedelsforskning kan innebära nackdelar, men i synnerhet fas 1-studier, då det är i dessa studier som läkemedlet testas för första gången. Å andra sidan är dosen i dessa studier ytterst liten, i syfte att minimera riskerna. Experimentella studier har en mycket strikt dosregim och deltagarens säkerhet har hög priori-

tet, vilket för studiedeltagaren medför täta sjukhusvistelser, blodprover, undersökningar och även i många fall smärtsamma (och ibland riskfyllda) biopsier.

Om deltagaren har fått adekvat information om syftet med studien, är väl medveten om de faktiska förhållandena i en fas 1-studie, och ändå önskar att delta, så är hopp om bot inget etiskt problem. Däremot är det ett etiskt problem om de som deltar i dessa studier inte har förstått vad studierna är ämnade för. Både nationella och internationella regelverk och etiska riktlinjer, så som Helsingforsdeklarationen³, är tydliga med att det är forskarens ansvar att se till att den muntliga informationen anpassas till deltagarens förmåga att förstå. Först när patienten har förstått den givna informationen är det möjligt att ge ett informerat samtycke.

HOPPETS BETYDELSE I LIVETS SLUTSKEDE

Den andra delstudien var en etisk analys av hoppets betydelse för patienter i livets slutskede som deltog i fas 1-studier. Hopp kan förbättra livskvaliteten hos patienter men kan också beröva svårt sjuka patienter möjligheten att forma livets slut enligt egna förutsättningar och val. Etiskt beror mycket på vilket slags hopp som är inblandat. För att tydliggöra olika typer av hopp gjordes en analys av begreppet hopp utifrån intervjuerna i den första delstudien. Här kunde vi identifiera tre viktiga aspekter av hur hopp kan förstås: *hopp som ger mening, realistiskt hopp om bot och att gripa efter balmstrån* (vilket är ett orealistiskt hopp). Det hopp som är etiskt problematiskt är det orealistiska hoppet. Om en deltagare är övertygad om att deltagande i en fas-1 studie är att jämföra med en mirakelkur måste man fråga vad det beror på. Det kan finnas både interna och externa orsaker till ett orealistiskt hopp. En orsak kan vara att alla inom hälso- och sjukvården, både de som arbetar där och patienten, alltid försöker vara positiva.

TESER FÖR ATT UNDVIKA OREALISTISKT HOPP

För att i största möjliga mån motverka orealistiskt hopp presenterar vi två teser för hur det kan undvikas:

Tydlig information, vid fas 1-studier och att inkludera palliativ vård.

Den första tesen är att det är viktigt att informationen till patienterna är tydlig i syfte att undvika felaktiga förväntningar och förhoppningar. I det informerande samtycket till fas 1-studier kan det till exempel stå "vi vet inte om du kommer att ha nytta av behandlingen", vilket rimligtvis väcker förhoppningar om att det ändå finns en stor sannolikhet att läkemedlet kan ha en effekt. Därför är det väldigt viktigt att se över formuleringarna för att inte lova för mycket. Ett bättre förslag vore: "Du kommer med all sannolikhet inte att ha personliga medicinska fördelar av att delta i denna studie. Ditt deltagande kan däremot bidra till en ökad kunskap inom cancerforskningen som i sin tur kan få stor betydelse för framtida patienter med avancerad cancer".

En utgångspunkt för den första tesen är att deltagande i fas 3-studier, till skillnad mot fas 1-studier, kan ge patienter fördelar. De som deltar i fas 3 kan, förutom den ursprungliga behandlingen, också få tillgång till det läkemedel som ligger i frontlinjen innan det når ut på marknaden.

"Indirekta löften om möjliga behandlingseffekter bör undvikas i högre grad än vad som nu är fallet."

Den andra tesen är *en rekommendation om att alternativ till deltagande*, i form av palliativ vård (hospice, ASIH, etc.), bör erbjudas i samband med information om fas 1-studier. Eftersom dessa patienter är i livets slutskede och har en mycket liten behandlingspotential är de sårbara och behöver därför ges särskild uppmärksamhet. Det är viktigt att inte skygga för att diskutera existentiella frågor med patienter som har orealistiska förväntningar och detta är ett sätt att ge patienten möjlighet att samtala om vad som är viktigt för dem och hur de vill ha det den sista tiden. På så sätt kan man samtidigt lyssna in vad patienten har förstått om fas 1-studier.

ENKÄTUNDERSÖKNING HOS PATIENTER SOM DELTAGIT I FAS 3-STUDIE

Två av delstudierna var enkätstudier med 88 patienter i åldern 39 – 80 år, (svarsfrekvens 92 %) som deltog i en av nio fas 3-studier med fokus på olika typer av cancer. 95 % av dessa deltog inom ramen för adjuvant behandling och 5 % i palliativ. Resultaten visade att patienterna generellt var välinformerade. De ansåg att de hade fått tillräckligt med information och betänketid, var positiva till att delta och de hade förtroende för sjukvården. Majoriteten tog beslutet att delta i samråd med sina familjer eller/och läkare. En bekymmersam punkt var att en tredjedel av patienterna trodde att läkemedelsstudier inte alls genomförs om det finns allvarliga biverkningar, vil-

ket är ett felaktigt påstående. Lika många önskade mer information om vad det innebär att delta i studien och nästan hälften tyckte att det var svårt att ställa frågor på grund av att de inte visste vad de skulle fråga om. En fjärdedel angav att de inte förstod vilka biverkningar studien kunde ge. Motiven för att delta var främst hoppet om att bli frisk genom deltagande i studien, men också att hjälpa forskningen och framtida cancerpatienter. En del deltog för att de tyckte det var viktigt att få tillgång till undersökningar, prover och röntgen. Inga patienter som hade valt att delta ångrade sitt deltagande.

I en av delstudierna undersökte vi också om det fanns skillnader i vad som motiverade patienterna till att delta i läkemedelsstudier uppdelat efter kön, ålder och erfarenhet av tidigare prövningar. Det ledde till upptäckten att äldre personer och män gärna går med i studier för att de känner en plikt mot samhället eller för att anhöriga tycker att de ska gå med.

GODA NYHETER

I det stora hela tycks samtycket till att delta i läkemedelsprövningar ha varit informativt. Majoriteten angav att de hade fått bra och tillräcklig information om vad det innebär att delta i en läkemedelsprövning och hade goda kunskaper om deltagandet. Detta är goda nyheter!

Ett problem som framkom i studien är att en icke obetydlig grupp ändå hade svårt att ta till sig viss information. Särskilda svårigheter var förknippade med:

- Att förstå att man genomför studier även om det finns risk för allvarliga biverkningar (30 %)
- Att förstå vilka biverkningar studien kan ge (25 %)
- Att förstå vad det innebär att delta och därför önskade mer information (20 %)

Det var dessutom svårt för en stor grupp deltagare att ställa relevanta frågor trots att de upplevde ett behov av att göra det. De menade att de inte visste vad de skulle fråga om (50 %).

Dessa resultat måste ses i ljuset av att nästan hälften av alla deltagare hade utbildning på universitetsnivå, vilket in-

dikerar hög läsförståelse. Troligen hade de ovanstående siffrorna varit betydligt högre i en population med lägre utbildningsnivå.

UTMANINGAR

Problematiskt är att intervjuade patienter i fas 1-studier inte förstod studiens syfte. De hade samtliga orealistiska förväntningar om en mirakelkur och liten kunskap om den lilla möjligheten till behandlingsvinst.

De kliniska utmaningarna är för forskningspersonal att å ena sidan informera på ett begripligt och framgångsrikt sätt om de små chanserna för bot, och å andra sidan låta patienterna behålla sitt hopp. Förståelsen hos patienterna måste dock verifieras – det vore fel att inte säkerställa ett informerat samtycke. Indikatorer på brister i samtyckesprocessen är till exempel att man inte kan redogöra för syftet med en studie, att man uttrycker en önskan om mer information eller om att få ställa fler frågor (inte minst om deras frågor är svävande och oklara).

Den skriftliga informationen är central. Det är därför viktigt att de regionala etikprövningsnämnderna som godkänner all skriftlig information som lämnas till patienterna, engagerar sig i en kritisk utvärdering av den information som ges till potentiella forskningsdeltagare i en fas 1-studie. Indirekta löften om möjliga behandlingseffekter bör undvikas i högre grad än vad som nu är fallet.

REFERENSER

1. Socialstyrelsen (2013). Cancer i siffror 2013.
<https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19108/2013-6-5.pdf>
2. Matsuyama, R., Sashidhar, R. and Smith, T.J. (2007). Why Do Patients Choose Chemotherapy Near the End of Life? A Review of the Perspective of Those Facing Death From Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 24: 3490-3496. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.6236
3. WMA (2013). Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Reserach Involving Human Subject



OLIKA SLAGS LÄKEMEDELSSTUDIER

Efter att tusentals nya substanser har testas på cellodlingar och försöksdjur går de mest lovande substanserna vidare till försök på människa. Dessa läkemedelsstudier delas in i 3 olika faser. I fas 1 ges endast en liten del av den mängd läkemedel som försöksdjur fått, då effekten är okänd. Endast en liten grupp patienter deltar i dessa och målet är att se hur mycket läkemedel som kan ges utan att patienten får allvarliga biverkningar. Sannolikheten för att en patient skall ha egen nytta av att vara med i en fas 1-studie är liten, eftersom doserna är mycket låga och studien huvudsakligen handlar om att kartlägga hur läkemedlet fungerar i kroppen, biverkningarna det kan ge och vilka doser som kan vara lämpliga. Om en fas 1-studie verkar lovande, går den över till en fas 2-studie med syfte att hitta en lämplig dos och att få preliminära bevis för att medicinen fungerar. Först i fas 2 ges preparatet till den grupp patienter som har den sjukdom preparatet tros kunna bota. I fas 3-studier deltar många tusen patienter där man jämför den nya behandlingen med en standardbehandling, där patienterna randomiseras (lottas) till att få en viss behandling. Det är också viktigt att ha i minnet att mer än 90 % av alla fas 1-studier inte går vidare och blir till godkända läkemedel, eftersom de visar sig vara ineffektiva².

