Prospektiv multisenterundersøkelse – det muliges kunst?

Multisenterundersøkelse som forskningsdesign har mange fordeler, men er utfordrende. En forutsetning er at alle sentrene er lojale mot undersøkelsens design og samler inn dataene på samme reliable måte. Dette krever god ledelse og god organisering. Jeg vil her dele noen sentrale erfaringer fra en stor multisenterundersøkelse.

Multisenterstudier har mange fordeler. Fordi flere sentre står for inkludering av pasienter og behandlingen av dem, vil den eksterne validiteten av resultatene kunne bli bedre. En multisenterundersøkelse gjør det også mulig å få et stort nok materiale av sjeldent forekommende kliniske fenomener og dermed også god nok statistisk styrke. I tillegg får man samlet et tilstrekkelig materiale raskere og får dermed resultatene hurtigere frem.

En absolutt forutsetning for å oppnå fordelene ved en multisenterundersøkelse er at alle sentrene samler inn dataene på samme reliable måte gjennom hele prosjektperioden og lojalt behandler aktuelle pasienter etter en avtalt protokoll. Dette krever en god kvalitetskontroll av datainnsamling og pasientbehandling ved hvert enkelt senter og en adekvat forskningsledelse både ved det enkelte senter og på tvers av sentrene.

I årene 1995–97 var jeg med på å starte opp en stor multisenterundersøkelse av tidlig intervensjon hos førstegangs psykotiske pasienter – TIPS-prosjektet. I løpet av de 20 årene som er gått, har vi støtt på en rekke utfordringer – både når det gjelder det å få startet undersøkelsen og for å få videreført den over lang tid. Jeg vil her oppsummere noen av de viktigste ledelsesutfordringene og erfaringer når det gjelder måter å håndtere dem på. Men først redegjør jeg kort for selve prosjektet.

TIPS-prosjektet

I 1997 startet vi opp et prosjekt for tidlig oppdagelse av førstegangspsykose i Rogaland fylke. Til dette ble det knyttet et kvasiekseptimentelt og longitudinelt forskningsprosjekt – Tidlig intervensjon ved psykose, kalt TIPS-prosjektet. Et av hovedmålene med prosjektet var å se om man i Rogaland (Stavanger og Haugesund) kunne forandre befolkningens hjelpsøkende atferd ved førstegangspsykose og slik komme tidligere til med behandling. Kontrollområder ble Ullevål sektor i Oslo og en sektor i Roskilde, Danmark.

Tidlig oppdagelse-programmet i Rogaland omfattet systematiske informasjons- og undervisningskampanjer overfor befolkningen og fagfolk i skole og helsevesen og et lavterskeltilbud hvor man kunne henvende seg på egne vegne eller på vegne av sine nærmeste og i løpet av 48 timer få en vurdering av om det forelå tegn på begyn-

nende psykose. I alle sektorene fikk pasientene et behandlingsopplegg etter en fastsatt protokoll (1), og de ble undersøkt på ny etter tre måneder og ett, to, fem og ti år. Resultatene er beskrevet i ca. 100 artikler og bokkapitler samt i sju doktoravhandlinger (2). I alt har prosjektet kostet minst 80 millioner kroner.

Ethvert klinisk forskningsprosjekt som skal ha livets rett, kjennetegnes ved en relevant problemstilling, et godt nok materiale av pasienter og behandlere, adekvate metoder, holdbare dataanalyser, en sterk nok

«Kritisk sjenerøsitet ble dyrket som en svært viktig verdi i samarbeidsforholdet»

forskergruppe, tilstrekkelig finansiering og god nok publiseringspraksis (3). I det følgende vil jeg omtale nærmere fem forhold som jeg mener er spesielt viktige ved multisenterundersøkelser – med TIPS-prosjektet som eksempel.

Forankring

En viktig forutsetning for prosjektet var å sikre sterk nok forankring til bevilgende myndigheter, til den kliniske ledelsen og til dem som skulle delta som forskere på alle tre steder. Ved oppstart visste vi av erfaring at kliniske prosjekter fort kan gå i oppløsning eller bli stoppet fordi myndighetene eller den kliniske ledelsen vil gjøre noe annet eller fordi de lokale terapeuter og datainnsamlere går lei. For å forhindre en slik utvikling la vi opp til at flest mulige instanser og personer ble ansvarliggjort og gitt et delansvar for dette store prosjektet.

Vi forankret prosjektet til Helse- og sosialdepartementet gjennom statssekretæren, som en av oss kjente personlig, til Rogaland fylke og helsevesen gjennom en sentralt posisjonert person som hadde vist stor interesse for psykiatri og som vi også kjente personlig samt til avdelingsledere ved sykehusene som hadde makt til å styre behandlingsprotokollen. Vi etablerte også en internasjonal forank-

ring til psykiatrien i Roskilde og til psykiatrisk avdeling ved Yale University, USA. Dermed ville det bli internasjonal oppmerksomhet hvis vi måtte stoppe prosjektet.

Vi etablerte en prosjektleder for hele prosjektet som også hadde datakonsesjonen, et styre (med ovennevnte personer) og en undergruppe, kalt styringsgruppe. Prosjektlederen gikk inn for raskt å få et personlig forhold til medlemmene i disse gruppene. Hver sektor hadde en «sektorleder» med ansvar for forskningsaktiviteten og forskerne der.

Som det reelle, løpende styringsorgan etablerte vi «forskningsutvalget», som besto av alle aktive forskere og ble ledet av prosjektlederen og professoren fra Yale, begge uten sektortilknytning. Utvalget møttes minst to ganger i året over flere dager gjennom hele prosjektperioden. Ved siden av prosjektlederen etablerte vi tre roller på tvers: en ansvarlig for datainnsamling og datakvalitet, en ansvarlig for medikasjonsprotokollen og en ansvarlig for de nevropsykologiske metodene.

Valg av kontrollregioner

Ved valg av kontrollregioner la vi følgende til grunn: Regionene måtte være klart forskjellige fra Rogaland med henblikk på interesse for og praksis med tidlig oppdagelse og intervensjon. Det burde også foreligge en klinisk forskningskompetanse i regionen, slik at man var i stand til å rekruttere og veilede nye stipendiater på prosjektet.

Vi unngikk naboregioner fordi disse kunne blitt «smittet» av interessen for tidlig intervensjon i Rogaland. Valget falt på Ullevål sektor i Oslo og på Roskilde, som begge var langt borte fra Rogaland og hadde en klinisk forskningstradisjon.

Sikre tilstrekkelig økonomi – også over tid

En utfordring ved longitudinelle forskningsprosjekter er å skaffe finansiering hele veien. Mitt inntrykk er at bevilgende instanser har en tendens til heller å ville finansiere nye prosjekter og at de vitenskapelige redaktørene helst vil ha artikler fra nye prosjekter. Det er derfor avgjørende at man over tid arbeider for å opprettholde interessen for prosjektet blant kolleger, bevilgende myndigheter, politikere, allmennhet og medier. Vi gikk derfor alle

aktivt inn for å synliggjøre prosjektets resultater og betydning i alle fora som bød seg, for eksempel aviser, blader, radio og TV, og gjennom foredrag for ulike faggrupper innen psykisk helsevern, for allmennheten og for pårørende og pasienter.

De publiserte vitenskapelige artiklene er også meget viktige når nye søknader fremmes, og vi hadde en klar publiseringsstrategi når det gjaldt hvilke artikler hvem skulle skrive og når. I tillegg til å publisere svar på om varigheten av ubehandlet psykose gikk ned og hvorvidt dette hadde positive effekter på prognosen, undersøkte vi også helt andre problemstillinger hvor vi slo hele materialet sammen. Dermed ble N stor, og viktige spørsmål knyttet til forhold til en uselektert førstegangspsykosekohort og dens forløp kunne besvares.

Komplette, konsistente og reliable data

En hovedutfordring ved multisenterundersøkelser er å sørge for at alle sentrene samvittighetsfullt rekrutterer pasienter, gjennomfører de avtalte undersøkelsene og registrerer data. Dette arbeidet må skje fortløpende og er tidkrevende. Hovedansvarlig for kvalitetssikringen av data, Svein Friis, ledet månedlige telefonkonferanser der hvert senter måtte legge frem en oversikt over inklusjon og eksklusjon av pasienter. Eventuelle forsinkelser i overføring av data til en sentral database ble tatt opp. Det ble utført en nitid kvalitetskontroll av databasen, slik at manglende data raskt kunne etterspørres og inkonsistenser rettes opp.

En absolutt forutsetning for å kunne slå sammen eller sammenlikne data fra flere sektorer var at både den intra- og den intersektorielle reliabiliteten holdt mål. Dette viste seg å bli både praktisk, tidsmessig, økonomisk og personlig svært krevende (3). Den største utfordringen var å sikre at det ikke oppsto systematiske forskjeller mellom sentrene. Motstanden mot å trene på skåring og mot å sjekke reliabiliteten var i perioder relativt stor, og dette ble nok av en del opplevd som et ork, ja kanskje nesten som et anstaltmakeri. Likevel vant hver gang argumentet om at vi ikke kunne sammenlikne Rogaland med de andre sektorene hvis reliabiliteten var dårlig. Vi sjekket intersektor-reliabiliteten flere ganger underveis og på flere ulike måter.

Håndtering av konflikter og sikring av godt samarbeid

Forskning innebærer en konkurranse mellom forskere om å bli sett og verdsatt. For å møte tilløp til rivalisering mellom sektorene, misnøye og sjalusi mellom kolleger og konflikter rundt hvem som skal fronte prosjektet utad og stå som førsteforfatter på publikasjoner, ble flere tiltak iverksatt.

Prosjektledelsen var ikke tilknyttet noen av regionene og kunne dermed ha en meglerrolle når det var nødvendig. For å styrke denne uavhengige lederposisjonen lot jeg være å stå som førsteforfatter på noen publikasjon. Gjensidig kritisk sjenerøsitet ble dyrket som en svært viktig verdi i samarbeidsforholdet og ble forsøkt aktivt fremmet på møtene. Når vi kritiserte hverandres artikkelutkast, var det for at det virkelig skulle bli bedre, ikke for å stoppe det. Hvis noen misforsto dette, snakket jeg med vedkommende på tomannshånd.

«Æres den som æres bør» var også et viktig prinsipp. De som gjorde jobben med datainnsamling og dataanalyser, skulle også få skikkelig merittering for det, både gjennom å være førsteforfatter og å få presentere på viktige konferanser.

Vi hadde en klar publiseringsstrategi. Forskergruppen bestemte tittel og forfatterrekkefølge på alle artikler etter hvert som ideen til slike kom. Vi etablerte et dokument som fastla publiseringsreglene og viste kontinuerlig oversikten over trykte artikler, artikler under revisjon, artikler innsendt og artikler under arbeid (med deadline). Hvis noen oversatt publiseringsfristen, kunne førsteforfatterskapet gå til en annen. Det var hele tiden åpent for alle å se hva en selv og de andre fikk av artikler og om fordelingen var rettferdig. Artikkelfordelingen tok også hensyn til at alle sektorer fikk noen doktoravhandlinger.

Vi la fra første stund stor vekt på å fremme vennskap mellom deltakerne. Et av tiltakene var at vi ved hvert forskergruppemøte samlet oss til en festmiddag hjemme hos en av deltakerne fra regionen. I pausene prøvde jeg å stimulere til snakk om mer enn bare fag, privatlivet er også viktig. Jeg har en klar følelse av at det å bli venner og å forbli venner antakelig er et sine qua non for om en langvarig multisenterundersøkelse skal overleve.

Avslutning

Multisenterundersøkelser gir store muligheter til å besvare viktige kliniske problemstillinger på en valid og rask nok måte. Bruken av denne designen stiller imidlertid særlig store krav til ledelse, samarbeid, lojalitet og villighet til å bidra med arbeid som andre vil få mer merittering ut av enn en selv.

TIPS-prosjektet har vært drevet frem av klinikere og forskere som ville yte noe vesentlig for de unge psykotiske pasientene og som alle så den store betydning som prosjektets resultater kunne ha for disse uansett hvilke resultater som måtte komme – under forutsetning av at funnene var holdbare. Ved å ha beskrevet de viktigste, men overkommelige, utfordringer vi har stått overfor underveis i 20 år, håper jeg på mange nye kliniske multisenterundersøkelser hvor ledelsen er enda mer forberedt på de utfordringer som må komme.

Per Vaglum

p.j.w.vaglum@medisin.uio.no

Per Vaglum (f. 1938) er professor emeritus ved Avdeling for medisinsk atferdsvitenskap, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Johannessen JO, Larsen TK, Horneland M et al. The TIPS project; a systematized program to reduce duration of untreated psychosis in first episode schizophrenia. I: Miller T, Mednick SA, McGlashan TH et al, red. Early intervention in Psychotic Disorders. Amsterdam: Kluwer Academic, 2001.
2. TIPS. www.tips-info.com/ [8.6. 2015].
3. Friis S, Vaglum P. Fra idé til prosjekt. Oslo: Tano Aschehoug, 1999.

Mottatt 19.5. 2015, første revisjon innsendt 8.6. 2015, godkjent 10.6. 2015. Redaktør: Siri Lunde Strømme.

Publisert først på nett.