

Katarzyna Szczerbińska¹, Marcin Cwynar², Zbigniew Zalewski³ i grupa projektu PREDICT

¹Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

³Zakład Filozofii i Bioetyki, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

Jak zwiększyć udział osób starszych w badaniach klinicznych według opinii polskich uczestników projektu PREDICT

How can the representation of elderly patients in clinical trials be increased? The views of Polish participants of PREDICT project

Abstract

Introduction. A systematic review of literature conducted in frame of multicentre, international the 'Increasing the PaRticipation of the ElDerly In Clinical Trials' (PREDICT) project, financed by the EU within the FP7, indicated that elderly persons are underrepresented in the clinical trials.

Material and methods. Basing on those results the interview questionnaire has been elaborated to examine the opinion shared by the health care professionals, ethicists, and representatives of pharmaceutical industry on the possible reasons of underrepresentation of old people in clinical trials and promoters of their higher participation in it. The study has been conducted in 9 countries: Czech Republic, Israel, Italy, Lithuania, the Netherlands, Poland, Romania, Spain, and the UK. However this paper presents only opinions of Polish respondents to underline the main differences in views in comparison to other countries.

Results. According to respondents in Poland older persons are insufficiently represented in clinical trials, and older age should not be used as a criterion of exclusion. The list of potential factors that might influence the recruitment process to clinical trials has been established. The most frequently indicated reasons of older people exclusion from trials were: more often co-morbidity, polypragmasy, cognitive impairment and fear of adverse effects.

Conclusions. The results of this study together with other findings coming out of the project enabled creation of PREDICT charter which contains recommendations aiming to increase the participation of elderly people in clinical trials.

Gerontol. Pol. 2012; 20, 2: 45–52

Key words: clinical trials, elderly, recruitment, exclusion criteria

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Katarzyna Szczerbińska
Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej,
Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum
ul Kopernika 7a, 31–034 Kraków
e-mail: katarzyna.szczerbinska@uj.edu.pl
tel.: 12 423 10 03
faks: 12 422 87 95

Wstęp

W wyniku systematycznego przeglądu literatury dotyczącej badań klinicznych zespół Andrew Beswicka w ramach projektu PREDICT wykazał, że osoby starsze rzadziej biorą udział w badaniach klinicznych niewydolności serca [1, 2], choroby Alzheimera [3], nowotworów [4, 5], chorób układu krążenia [6], choroby naciśnieniowej [7], choroby Parkinsona [8] i depresji [9]

i częściej są wykluczane z tego typu badań. Potwierdza to postawioną w 2003 roku tezę Godlovitcha o zjawisku dyskryminacji, które przyjmuje charakter stosowania procedur leczniczych niesprawdzonych w grupie osób starszych lub zaniechania leczenia nowymi lekami z obawy przed niespodziewanymi objawami ubocznymi [10]. Ponadto Beswick i wsp. na podstawie systematycznego przeglądu literatury ustalili listę potencjalnych przeszkód i czynników sprzyjających udziałowi osób starszych w badaniach klinicznych oraz zabiegów, które skutecznie zwiększają ich udział w badaniach [11, 12]. Z kolei celem systematycznego przeglądu piśmiennictwa, przeprowadzonego przez zespoły A. Cherubini i J. Oristell Salva, było określenie przyczyn wykluczenia osób starszych z badań klinicznych dotyczących niewydolności serca. Badacze posłużyli się tutaj zmodyfikowanymi kryteriami wykluczenia osób z badań opracowanymi przez van Spall i wsp. [13]. Według wspomnianego przeglądu literatury poprzedzającego niniejsze badanie przyczyną wykluczenia osób starszych z badań może być przekonanie, że wraz z wiekiem pojawiają się takie problemy, jak zaburzenia funkcji poznawczych, polipragmazja, wielochorobowość, działania niepożądane, niesprawność fizyczna, złe rokowanie co do przeżycia i że z tego powodu pacjenci w starszym wieku nie powinni być włączani do badań klinicznych. Podobnie jako uzasadnienie wykluczenia ich z badań wymienia się trudności w uzyskaniu świadomej zgody pacjenta w starszym wieku na udział w badaniu, brak zgody krewnych, wysoki wskaźnik rezygnacji z udziału w badaniu lub wiarę, że wyniki badań prowadzonych wśród młodszych ludzi mają zastosowanie w innych grupach wiekowych [14]. Wyniki tych przeglądów posłużyły do przygotowania planu badania opinii osób zawodowo zajmujących się opieką zdrowotną i prowadzeniem badań klinicznych na temat przyczyn wykluczenia osób starszych z badań klinicznych oraz możliwości zwiększenia ich udziału [15]. Poniżej przedstawiono wyniki badania stanowiącego część wielośrodkowego projektu PREDICT zrealizowanego w 8 krajach Unii Europejskiej: Republice Czeskiej, Hiszpanii, Holandii, Litwie, Polsce, Rumunii, Wielkiej Brytanii, Włoch i w Izraelu w ramach finansowanego przez Komisję Europejską 7. projektu ramowego. W niniejszym artykule przedstawiono opinie tylko polskich respondentów akcentując zasadnicze różnice w porównaniu z poglądami w pozostałych krajach.

Materiał i metody

Na podstawie wyników wspomnianego przeglądu literatury przygotowano kwestionariusz wywiadu, za pomocą którego w okresie od lutego do czerwca

2009 roku przeprowadzono badania pracowników opieki zdrowotnej (lekarzy rodzinnych, geriatrów, pielęgniarek), badaczy, etyków i przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego w celu zasięgnięcia ich opinii na temat przyczyn wykluczenia osób starszych z badań klinicznych. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej CM UJ. W celu opracowania kwestionariusza zastosowano metodę Delphi. W ramach pilotażu został on wypełniony przez cztery osoby z grupy potencjalnych respondentów w każdym kraju (w sumie przez 46 osoby) i w ten sposób przetestowany, a następnie stosownie poprawiony.

Kwestionariusz zawierał 45 pytań zamkniętych z możliwością odpowiedzi w 6-stopniowej skali Likerta (zdecydowanie nie zgadzam się, nie zgadzam się, nie zgadzam się do pewnego stopnia, zgadzam się do pewnego stopnia, zgadzam się, zdecydowanie zgadzam się).

Pytania dotyczyły: 1) uczestnictwa osób starszych w badaniach klinicznych; 2) barier, które utrudniają ich udział w badaniach klinicznych; 3) czynników, które mogą sprzyjać ich udziałowi w badaniach klinicznych; oraz 4) przepisów prawnych i możliwości ich potencjalnej zmiany.

W Polsce kwestionariusz w formie papierowej lub elektronicznej rozprowadzono między 12 lekarzy geriatrów, 15 lekarzy rodzinnych pracujących na terenie Krakowa, 13 badaczy prowadzących badania kliniczne w klinikach, wśród 21 pielęgniarek, 11 etyków oraz 10 przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego. Spośród 82 osób na pytania w kwestionariuszu ostatecznie odpowiedziało 60 badanych (w sumie 521 osób w 9 krajach uczestniczących w projekcie).

Zasadniczym kryterium doboru respondentów do próby był ich wcześniejszy udział w prowadzeniu badań klinicznych lub doświadczenie w realizacji opieki zdrowotnej, w odniesieniu do osób starszych. Ostatecznie uzyskano opinie 10 geriatrów (16,6% próby), 10 lekarzy rodzinnych (16,6%), 11 badaczy klinicznych (18,3%), 21 pielęgniarek (35,0%), wśród których 7 miało doświadczenie w realizacji badań klinicznych, 4 reprezentantów przemysłu farmaceutycznego (6,6%) i 4 etyków (6,6%). Analizę przeprowadzono przy użyciu pakietu Statistica 8.0 na licencji uczelnianej UJ.

Wyniki

Wśród badanych przeważały kobiety (67%) — nieco więcej niż we wszystkich badanych krajach biorących udział w projekcie (55% UE). Około 48% respondentów było w wieku co najmniej 35 lat, co świadczy o ich doświadczeniu. Około 54% badanych brało wcześniej

Tabela 1. Opinie osób zawodowo związanych z opieką zdrowotną i prowadzeniem badań klinicznych na temat potencjalnych przeszkód włączania osób starszych do badań klinicznych**Table 1.** Professionals views on potential barriers for inclusion of older people to clinical trials

Czy stosowanie górnego ograniczenia wieku na etapie projektowania protokołu badania klinicznego jest uzasadnione z powodu:	Średnia*	SD	Odsetek zgodnych odpowiedzi**
— zaburzeń funkcji poznawczych u osób starszych	3,57	1,00	57%
— częstego przyjmowania wielu leków przez osoby starsze	3,37	1,22	48%
— częstego występowania wielu chorób współistniejących u osób starszych	3,28	1,24	49%
— częstszych trudności w uzyskaniu świadomej zgody na udział w badaniach	3,18	1,14	47%
— powszechniejszego występowania zdarzeń niepożądanych u osób starszych	3,15	1,07	45%
— braku zgody krewnych na włączenie swoich starszych podopiecznych do badań	3,07	1,13	43%
— częstego odstępowania osób starszych od udziału w prowadzonych badaniach	2,87	1,17	33%
— niepełnosprawności fizycznej osób starszych	2,75	1,14	28%
— krótszej prognozy długości życia u osób starszych	2,72	1,01	28%
— możliwości ekstrapolowania wyników uzyskanych w badaniach młodszych osób (poniżej 65 roku życia) na osoby starsze	2,62	1,08	23%
— tylko z powodu wieku	1,93	0,90	9%

*Średnie wartości odpowiedzi wraz z odchyleniem standardowym (SD, *standard deviation*) w skali od 1 — zdecydowanie się nie zgadzam do 6 — zgadzam się zdecydowanie;

**odsetek respondentów, którzy z podanym stwierdzeniem zgadzają się do pewnego stopnia (4), zgadzają się (5) lub zgadzają się zdecydowanie (6)

udział w realizacji badań klinicznych (58% UE), lecz tylko 27% z nich przyznało, że dobrze zna przepisy regulujące prowadzenie tych badań.

Około 88% respondentów stwierdziło, że osoby starsze są niewystarczająco reprezentowane w badaniach klinicznych, a wykluczanie ich tylko z powodu wieku jest nieuzasadnione (91%). Większość respondentów zgodziła się, że to zjawisko ma poważne konsekwencje zarówno dla klinicystów (77%), jak i pacjentów (84%), ponieważ stawia osoby starsze w niekorzystnej sytuacji, a lekarzom utrudnia podejmowanie decyzji terapeutycznych.

Ponad połowa polskich badanych zgodziła się, że starszy wiek pacjenta nie powinien być umieszczany w protokołach badań klinicznych jako kryterium wykluczające udział w badaniu. W tabeli 1 podano listę powodów, które hipotetycznie mogłyby stanowić uzasadnienie postawienia takiego warunku. Jednakże według większości badanych żaden z nich, z wyjątkiem zaburzeń funkcji poznawczych (wg 57%), nie uzasadnia stosowania wieku jako kryterium wyłączenia w procedurze badawczej (tab. 1).

Analizowano również, co sprawia, że klinicyści niechętnie rekrutują osoby starsze do badań klinicznych,

w których wiek nie ma zastosowania jako kryterium wykluczenia. Spośród 11 analizowanych przyczyn wykluczania osób starszych zdecydowana większość respondentów wskazała: współistnienie wielu chorób u osób w tej grupie wiekowej, częste występowanie polipragmazji, zaburzeń funkcji poznawczych i zdarzeń niepożądanych (tab. 2). Ponad połowa badanych wymieniła jednak wszystkie przyczyny podane w tabeli 2. W dalszym ciągu badania przeprowadzono analizę czynników, które mogłyby sprzyjać zwiększaniu udziału osób starszych w badaniach. W opinii badanych lekarze byłoby bardziej skłonni rekrutować pacjentów w starszym wieku do badań klinicznych, mając wyraźne zalecenie ich włączenia i wskazaną liczbę osób, które powinny być zakwalifikowane ze względu na starszy wiek. Podkreślano, że gratyfikacja przewidziana za rekrutację pacjentów powinna uwzględniać potencjalny nakład pracy z tym związany, który jest większy w przypadku rekrutowania osób w podeszłym wieku (tab. 3).

Zdaniem respondentów osoby starsze chętniej uczestniczyłyby w badaniach klinicznych, gdyby uzyskały pełniejsze wyjaśnienie, na czym polega ich udział w badaniu, procedury badawcze były uproszczone,

Tabela 2. Opinie osób zawodowo związanych z opieką zdrowotną i prowadzeniem badań klinicznych na temat przyczyn wyłączenia osób starszych przez klinicystów z badań klinicznych, w których protokole badawczym nie postawiono wymogu wykluczania badanych ze względu na wiek

Table 2. Professionals views on reasons of exclusion of older people from clinical trials when exclusion by age is not posed as required in the study protocol

Z jakich powodów klinicyści kwalifikujący pacjentów do badań klinicznych niechętnie rekrutują osoby starsze, nawet jeśli w protokole badawczym nie ma wskazania granicy wieku:	Średnia*	SD	Odsetek zgodnych odpowiedzi**
— częste występowanie wielu chorób współistniejących u osób starszych	4,52	0,81	94%
— częste przyjmowanie wielu leków przez osoby starsze	4,48	0,93	92%
— zaburzenia funkcji poznawczych u osób starszych	4,37	0,92	83%
— konieczność przeznaczenia większej ilości czasu na rekrutację i/lub ocenę pacjenta	4,28	1,25	78%
— częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych u osób starszych	4,03	0,92	79%
— trudności w rekrutacji osób starszych	3,90	0,95	69%
— niepełnosprawność fizyczna osób starszych	3,54	1,26	59%
— bardziej prawdopodobna odmowa udzielenia zgody na udział w badaniach	3,54	1,13	56%
— brak zainteresowania osób starszych udziałem w badaniach klinicznych	3,52	1,11	58%
— większe prawdopodobieństwo niepodporządkowania się osób starszych wymogom badania	3,50	1,05	55%
— krótsza prognoza długości życia u osób starszych	3,37	1,09	52%

*Średnie wartości odpowiedzi wraz z odchyleniem standardowym (SD, *standard deviation*) w z skali od 1 — zdecydowanie się nie zgadzam do 6 — zgadzam się zdecydowanie;

**odsetek respondentów, którzy z podanym stwierdzeniem zgadzają się do pewnego stopnia (4), zgadzają się (5) lub zgadzają się zdecydowanie (6)

uczestnicy mogliby otrzymać zwrot kosztów podróży związanej z uczestnictwem w badaniu, a korzyści zdrowotne były oczywiste (np. w postaci poprawy jakości życia, wydłużenia życia). Zwracano uwagę na znaczenie dostosowania terminarzu wizyt do trybu życia pacjentów, możliwości przeprowadzania wizyt kontrolnych w domu pacjenta i autorytetu lekarza jako osoby mogącej zachęcić pacjenta do udziału w badaniu. Należy podkreślić, że zdecydowania większość badanych wskazała potencjalne znaczenie wszystkich wymienionych w tabeli 3 czynników promujących udział osób w starszym wieku w badaniach klinicznych. Jednak najrzadziej (75%) odwoływano się do altruizmu pacjentów jako czynnika, który mógłby skłonić ich do powszechniejszego udziału w badaniach. Dla instytucji finansujących badania (zarówno komercyjnych i niekomercyjnych), zdaniem badanych, zachętą może być właściwa finansowa rekompensata (np. przedłużenie okresu patentu na lek, ubezpieczenie pacjentów z grup ryzyka) oraz prawnie uwarunkowany wymóg włączania osób w starszym wieku do badań klinicznych (tab. 3).

Większość badanych uważała, że obecne przepisy prawne regulujące prowadzenie badań klinicznych nie są zadawalające (81%) i wyrażała potrzebę zmiany tych przepisów na poziomie krajowym lub europejskim (65% badanych).

Opinie pracowników opieki zdrowotnej i osób zajmujących się prowadzeniem badań klinicznych zostały następnie skonfrontowane z punktem widzenia pacjentów i opiekunów, co jest przedmiotem odrębnej publikacji [16].

Dyskusja

W badaniach van Spall i wsp. wiek był podstawą wykluczenia z 72% ogółu przeanalizowanych przez nich badań, w tym starszy wiek — z 38,5% badań. Spośród wszystkich przyjętych przez nich kryteriów wyłączenia tylko 47% było uzasadnionych [13]. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa w ramach projektu PREDICT wykazano, że w przypadku prawie 40% badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z zastoinową niewydolnością lewokomorową serca przynajmniej jedna przyczyna wykluczenia była nieuzasadniona [14].

Tabela 3. Opinie osób zawodowo związanych z opieką zdrowotną i prowadzeniem badań klinicznych na temat potencjalnych czynników promujących udział osób w starszym wieku w badaniach klinicznych**Table 3.** Professionals views on potential promoters of older people participation in clinical trials

Lekarze są bardziej skłonni do rekrutowania ludzi w starszym wieku do badań klinicznych, jeśli:	Średnia*	SD	Odsetek zgodnych odpowiedzi**
— w protokole badawczym występuje zalecenie dotyczące określonej liczby osób starszych, które należy zrekrutować do badania	4,62	0,88	93%
— przewidziana jest dodatkowa zapłata za rekrutację osób w starszym wieku do badania	4,58	1,00	89%
— w protokole badawczym występuje specjalne zalecenie, aby rekrutować osoby starsze	4,58	0,91	91%
Pacjenci w starszym wieku byliby bardziej skłonni do udziału w badaniu klinicznym gdyby:			
— pełniej wyjaśniano im naturę badania, aby pomóc im w podjęciu decyzji o uczestnictwie	5,12	0,77	98%
— badania miały możliwie najprostszą formę	5,08	0,75	98%
— pacjenci mogli otrzymać zwrot kosztów podróży	5,00	0,88	97%
— wizyty były planowane w sposób elastyczny uwzględniający tryb życia pacjentów	4,97	0,72	96%
— dostrzegali korzyści zdrowotne w ich udziale	4,95	0,89	97%
— badania kontrolne mogły być przeprowadzane w domu	4,88	1,12	92%
— nie płacili za procedurę leczniczą lub następujące po niej kontrole	4,83	1,06	86%
— do udziału byli zachęceni przez ich lekarza	4,77	0,85	91%
— zapewniono im pomoc, jeśli sami muszą opiekować się swoimi krewnymi w czasie, gdy biorą udział w badaniu	4,76	0,97	91%
— byli zachęceni do udziału w badaniu przez bliskiego członka rodziny lub przyjaciela lub inną ważną osobę	4,74	0,97	91%
— personel prowadzący badanie udzielał im wsparcia	4,69	1,13	90%
— ich udział był zalecany przez specjalistę	4,54	1,10	85%
— przyjmowali swój udział za akt altruizmu	3,97	1,10	75%
Komercyjni i niekomercyjni sponsorzy badań, byliby bardziej skłonni do rekrutowania starszych ludzi do badań, gdyby:			
— istniał prawny wymóg włączania osób starszych do badań klinicznych	4,33	1,13	82%
— otrzymali stosowną rekompensatę finansową (np. przedłużenie patentu leku, ubezpieczenie dla pacjentów)	4,32	1,14	77%

*Średnie wartości odpowiedzi wraz z odchyleniem standardowym (SD, *standard deviation*) w skali od 1 — zdecydowanie się nie zgadzam do 6 — zgadzam się zdecydowanie;

**odsetek respondentów, którzy z podanym stwierdzeniem zgadzają się do pewnego stopnia (4), zgadzają się (5) lub zgadzają się zdecydowanie (6)

W opinii 91% polskich respondentów badania PREDICT (v. 87% EU) wykluczanie z badań tylko z powodu wieku nie ma żadnego uzasadnienia. Podzielali oni pogląd o niewystarczającej reprezentacji osób starszych w badaniach klinicznych (88% v. 84% UE). Co więcej, byli przekonani o negatywnych konsekwencjach tego zjawiska dla klinicystów (77% v. 79% UE) i pacjentów (84% v. 73% UE). Te opinie nie różniły się istotnie względem poglądów prezentowanych w pozostałych krajach uczestniczących w projekcie badawczym [15].

Według van Spall i wsp. powszechnie występujące schorzenia oraz przyjmowanie wielu leków jednocześnie były podstawą wykluczenia odpowiednio z 81% i 54% ogółu przeanalizowanych przez nich badań [13]. Z kolei Cherubini i wsp. wskazali zaburzenia sprawności fizycznej i intelektualnej wśród najczęstszych, obok wieku, nieuzasadnionych przyczyn wykluczenia z badań [14]. Badanie opinii (w ramach projektu PREDICT) osób zajmujących się opieką zdrowotną nad osobami starszymi lub prowadzeniem badań klinicznych w tej

grupie wiekowej potwierdziły, że głównymi przyczynami wykluczenia pacjentów w wieku podeszłym z badań jest współwystępowanie wielu chorób, zażywanie wielu leków, zaburzenia funkcji poznawczych oraz obawa przed pojawieniem się zdarzeń niepożądanych (tab. 2). W tym względzie poglądy polskich respondentów nie odbiegają od zdania pozostałych uczestników europejskiego badania, będąc jedynie silniej wyrażonymi (odpowiednio 94% v. 82% UE, 92% v. 79% UE, 83% v. 75% UE, 79% v. 72% UE) [15].

W zasadzie każdą spośród analizowanych przyczyn wykluczenia osób starszych z badań polscy respondenci wskazywali częściej niż badani w pozostałych krajach biorących udział w projekcie PREDICT. Ich zdaniem polscy klinicyści w większym stopniu obawiają się trudności w rekrutacji osób starszych do badań klinicznych (69% v. 54% UE), odmowy udzielenia przez nich zgody na udział w badaniu (56% v. 41% UE) oraz niepodporządkowania się wymogom procedury badawczej (55% v. 48% UE) (tab. 2). Niechętnie rekrutują pacjentów w starszym wieku do badań z powodu wykazywania przez nie braku zainteresowania uczestnictwem (58% v. 36% UE) (tab. 2) [15]. Większość ogółu badanych w ramach projektu nie zgłaszała tych obaw jako przyczyn wykluczenia z badań.

Przeszkody utrudniające udział osób starszych w badaniach klinicznych zostały stosunkowo dobrze opisane. Według Beswicka i wsp. pracownicy opieki zdrowotnej rzadziej rekrutują starszych pacjentów do badań, o ile nie jest to jasno zalecone w protokole, w opinii badacza nie ma wskazań lub wyraźnych korzyści dla pacjenta, prowadzenie badania utrudnia realizację rutynowej opieki lub pogarsza relacje z pacjentem oraz gdy lekarz nie jest przekonany do przedmiotu badania [11]. W naszym badaniu potwierdzono szczególne znaczenie zalecenia rekrutowania określonej liczby pacjentów w starszym wieku, które było podnoszone przez ponad 90% respondentów we wszystkich krajach [15]. Ten wynik istotnie wzmacnia sugestię Giron i wsp. wprowadzenia obowiązku włączania 25% osób po 75. roku życia do badań klinicznych, którzy postulowali to w odniesieniu do badań leków przeciwdepresyjnych [9].

W Polsce zdecydowanie częściej (89% v. 71% UE) wyrażano opinię, że dodatkowa zapłata za rekrutację pacjentów mogłaby zachęcić lekarzy do kierowania starszych osób do udziału w badaniach klinicznych. Poglądy na ten temat okazały się bardzo zróżnicowane w poszczególnych krajach — od zaledwie 40% pozytywnych opinii w Hiszpanii do 89% w Polsce [15]. Wśród czynników zniechęcających osoby starsze do udziału w badaniach klinicznych w piśmiennictwie

wymienia się niechęć do zmiany dotychczasowego leczenia, obawę przed leczeniem eksperymentalnym, niechęć do bycia obiektem doświadczeń, brak zgody na randomizację, trudności w dotarciu do miejsca badań, niedostosowanie harmonogramu wizyt kontrolnych, konsekwencje ekonomiczne, konieczność sprawowania opieki nad innymi, niską jakość otrzymywanej informacji, brak zainteresowania, złą samoocenę zdrowia, niezrozumienie procedury badawczej i istoty udzielania zgody [11]. Czynniki te zostały poddane weryfikacji w trakcie badania pacjentów metodą wywiadu zogniskowanego w ramach projektu PREDICT (czemu poświęcono osobną publikację) [16]. Wiele elementów sprzyjających uczestnictwu ludzi starszych w badaniach, które ustalono wcześniej, w trakcie przeglądu literatury [11], znalazło swoje potwierdzenie w opiniach badanych. Wśród nich podkreślano znaczenie: czynników informacyjno-edukacyjnych (w zakresie poznania istoty choroby i zasad udziału w badaniu), organizacyjnych (zapewnienia lepszej opieki zdrowotnej, udogodnień w zakresie wizyt kontrolnych), finansowych (zwrotu kosztów leczenia, podróży), zdrowotnych (korzyści zdrowotnych i poprawy jakości życia), psychologicznych (poczucia wsparcia, zaufania lekarzowi) i społecznych (relacji interpersonalnych, podejścia altruistycznego). W badaniu PREDICT zdecydowana większość respondentów wskazała znaczenie wszystkich wymienionych w tabeli 3 czynników promujących udział osób w starszym wieku w badaniach klinicznych w najmniejszym stopniu odwołując się do altruizmu pacjentów. Poglądy osób badanych w Polsce zasadniczo nie różniły się od tych w pozostałych krajach Europy. Jedynie aspekty finansowe zostały zaakcentowane zdecydowanie mocniej w odniesieniu do wprowadzenia rekompensaty dla lekarzy rekrutujących osoby starsze do badań i wyrażały się mniejszym przekonaniem co do zasadności wprowadzania finansowych ułatwień dla sponsorów (77% v. 87% UE) [15].

Należy podkreślić, że metody rekrutacji pacjentów do badań zasadniczo są słabo przebadane. Zaledwie w pojedynczych badaniach wykazano, na przykład, wyższość rekrutacji pacjentów w praktykach lekarskich w porównaniu z innymi metodami [17], znaczenie kontaktu telefonicznego z badanym [18], wizyt kontrolnych w domu pacjenta [19] oraz działań edukacyjnych objaśniających pacjentom proces udzielenia przez nich zgody na udział w badaniu klinicznym [20]. Zagadnienie udziału starszych pacjentów w badaniach klinicznych wymaga zatem dalszych badań w kierunku ustalenia skutecznych metod ich rekrutacji.

Problem nierównej reprezentacji osób starszych w badaniach jest podnoszony od ponad 20 lat [21]

i najczęściej analizowany w kontekście epidemiologicznym. Ostatnie lata przyniosły wzrost zainteresowania zagadnieniem i poprawę włączania starszych pacjentów do badań [22, 23]. Nadal jednak nie mamy skutecznej strategii zwiększania ich udziału w projektach badawczych.

Celem projektu PREDICT było poznanie opinii osób związanych zawodowo z opieką zdrowotną i prowadzeniem badań oraz samych pacjentów w starszym wieku na temat ich udziału w badaniach. Opracowana w wyniku projektu PREDICT Karta dotycząca udziału osób w starszym wieku w badaniach klinicznych jest jedną z form nagłośnienia problemu i edukacji w celu zmiany dotychczasowego podejścia. Karta uzyskała akceptację międzynarodowych towarzystw naukowych: *European Union of Geriatric Medicine Society (EUGMS)*, *International Association of Gerontology and Geriatrics-European Region (IAGG-ER)*, *American Geriatric Society (AGS)*, *Gerontological Society of America (GSA)* i *European Society of Anesthesiologists (ESA)*. Problem zapewnienia bezpieczeństwa leków stosowanych u osób starszych został wprowadzony również do agendy działań Generalnego Dyrektariatu Komisji Europejskiej ds. Zdrowia i Konsumentów (DG SANCO, *European Commission Health and Consumers Directorate General*) w ramach strategii „Europa 2020” na rzecz promocji zdrowia i jakości życia osób starszych przyjętej w 2010 roku pod nazwą „*The European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing*”. Budzi to naszą nadzieję na wypracowanie w niedalekiej przyszłości bardziej szczegółowych rekomendacji w tym zakresie.

Słabe i mocne strony badania

Badanie objęło 60 osób reprezentujących różne profesje (zgodnie z założeniem). Z tego powodu nie powinno być traktowane jako typowe badanie ilościowe. Zastosowana metoda prezentuje jakościowe podejście do badania opinii, które jednocześnie zapewnia ekspertom anonimowość wypowiedzi. W celu rekrutacji zastosowano kilka różnych metod: bezpośrednie rozdanie kwestionariuszy, przesłanie ich pocztą internetową oraz pocztą regularną. Pomimo ponawianych prób uzyskano jedynie 4 opinie etyków

i 4 opinie reprezentantów przemysłu farmaceutycznego, dlatego zaniechano analizy opinii zależnie od grupy zawodowej na podstawie danych krajowych. Jednocześnie dzięki temu, że badanie było częścią projektu wieloośrodkowego, można było porównać te wyniki z uzyskanymi w innych ośrodkach. Należy stwierdzić, że wpisują się one w ogólne tendencje dotyczące opinii na temat badanego zagadnienia. W porównaniu z innymi krajami Polska lokalizuje się pomiędzy krajami „starej” Unii Europejskiej i nowymi jej członkami w zakresie większości uzyskanych opinii.

Wnioski

Wykazano powszechną zgodność opinii, że osoby starsze nie są wystarczająco reprezentowane w badaniach klinicznych i starszy wiek nie powinien stanowić kryterium wykluczającego z badań. Określono listę czynników, które potencjalnie mogą wpływać na proces rekrutacji osób starszych do badań klinicznych. Wykazano konieczność opracowania i przetestowania strategii o charakterze edukacyjno-informacyjnym, organizacyjnym, finansowym, odwołujących się do korzyści zdrowotnych, psychologicznych i społecznych w celu poprawy skuteczności rekrutacji osób starszych do badań klinicznych. Jedną z form działań edukacyjno-informacyjnych ma być rozpowszechnienie Karty PREDICT — dotyczącej udziału osób w starszym wieku w badaniach klinicznych [24].

Finansowanie

Wieloośrodkowy, międzynarodowy program badawczy PREDICT pod pełną nazwą „Zwiększanie udziału osób starszych w badaniach klinicznych” (*Increasing the PaRticipation of the ElDerly In Clinical Trials*) finansowany przez Komisję Europejską w ramach 7. Projektu Ramowego (umowa Nr HEALTH-F4-2008-201917).

Grupa PREDICT

David L. Edbrooke, Garry H. Mills, Andrew Beswick, Antonio Cherubini, Mark Clarfield, Peter Crome, Paul Dieppe, Cees Hertogh, Vita Lesauskaite, Joaquim Oristrell Salvà, Gabriel I. Prada, Judith Sinclair-Cohen, Katarzyna Szczerbińska, Eva Topinková.

Streszczenie

Wstęp. W wyniku systematycznego przeglądu literatury przeprowadzonego w ramach wielośrodkowego, międzynarodowego programu badawczego „Zwiększanie udziału osób starszych w badaniach klinicznych” (PREDICT), finansowanego przez Komisję Europejską z funduszy 7. Projektu Ramowego, wykazano małe uczestnictwo osób w wieku podeszłym w badaniach klinicznych.

Materiał i metody. Na podstawie tych rezultatów opracowano kwestionariusz wywiadu w celu zbadania opinii pracowników opieki zdrowotnej, etyków i przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego na temat przyczyn małego udziału osób starszych w badaniach klinicznych oraz czynników, które mogą sprzyjać stosownemu zwiększaniu ich reprezentacji w projektach badawczych. Badanie zostało przeprowadzone w 9 krajach: Republice Czeskiej, Hiszpanii, Holandii, Izraelu, Litwie, Polsce, Rumuni, Wielkiej Brytanii i we Włoszech. W niniejszym artykule przedstawiono jednak tylko opinie polskich respondentów, akcentując zasadnicze różnice w porównaniu z poglądami w pozostałych krajach.

Wyniki. W opinii polskich respondentów osoby starsze nie są wystarczająco reprezentowane w badaniach klinicznych, a starszy wiek nie powinien stanowić kryterium wykluczającego z badań. Określono listę czynników, które potencjalnie mogą wpływać na proces rekrutacji osób w starszym wieku do badań klinicznych. Najczęściej wskazywanymi przyczynami wykluczania osób starszych były: współistnienie wielu chorób w tej grupie wiekowej, częste występowanie polipragmatyzacji, zaburzeń funkcji poznawczych i obawa przed pojawianiem się zdarzeń niepożądanych.

Wnioski. Wyniki tych badań wraz z innymi realizowanymi w ramach projektu posłużyły do opracowania Karty PREDICT zawierającej rekomendacje zmierzające do zapewnienia równoprawnego udziału osób starszych w badaniach klinicznych.

Gerontol. Pol. 2012; 20, 2: 45–52

Słowa kluczowe: badania kliniczne, osoby starsze, rekrutacja, kryteria wyłączenia

Piśmiennictwo

1. Badano L.P., Di Lenarda A., Bellotti P. i wsp. Patients with chronic heart failure encountered in daily clinical practice are different from the “typical” patient enrolled in therapeutic trials. *Ital. Heart J.* 2003; 4: 84–91.
2. Costantino G., Rusconi A.M., Duca P.G. i wsp. Eligibility criteria in heart failure randomized controlled trials: a gap between evidence and clinical practice. *Intern. Emerg. Med.* 2009; 4: 117–122.
3. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer’s disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 1:CD005593.
4. Jennens R.R., Giles G.G., Fox R.M. i wsp. Increasing underrepresentation of elderly patients with advanced colorectal or non-small-cell lung cancer in chemotherapy trials. *Intern. Med.* 2006; 36: 216–220.
5. Trimble E.L., Schoenfeldt M. Clinical trials referral source. *Current randomized phase III trials in gynecologic cancer. Oncology (Williston Park)* 2004; 18: 1642, 1645–1646.
6. Bartlett C., Doyal L., Ebrahim S. i wsp. The causes and effects of socio-demographic exclusions from clinical trials. *Health Technol. Assess.* 2005; 38: 1–152.
7. Uijen A.A., Bakx J.C., Mokkink H.G. i wsp. Hypertension patients participating in trials differ in many aspects from patients treated in general practices. *J. Clin. Epidemiol.* 2007; 60: 330–335.
8. Mitchell S.L., Sullivan E.A., Lipsitz L.A. Exclusion of elderly subjects from clinical trials for Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 1997; 54: 1393–1398.
9. Giron M.S., Fastom J., Winblad B. Clinical trials of potential antidepressants: to what extent are the elderly represented: a review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2005; 20: 201–217.
10. Godlovitch G. Age discrimination in trials and treatment: old dogs and new tricks. *Monash Bioeth. Rev.* 2003; 22: 66–77.
11. Beswick A., Dieppe P., Burke M. i wsp. Improving representation of older people in clinical trials: a PREDICT systematic review. *European Journal of Public Health* 2009; 19 (supl. 1): 73–74.
12. Szczerbińska K., Zalewski Z., Gąsowski J. i wsp. Udział osób starszych w badaniach klinicznych — prezentacja założeń projektu PREDICT. *Gerontol. Pol.* 2010; 18: 107–113.
13. Van Spall H.G., Toren A., Kiss A. i wsp. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *JAMA* 2007; 297: 1233–1240.
14. Cherubini A., Oristrell J., Pla X. i wsp. The persistent exclusion of older subjects from ongoing clinical trials on heart failure. *Archives of Internal Medicine* 2011; 171: 550–556.
15. Crome P., Lally F., Cherubini A. i wsp. Exclusion of older people from clinical trials: professional views from nine European countries participating in the PREDICT study. *Drugs and Aging*, 2011; 28: 667–677.
16. Bartlam B., Crome P., Lally F. i wsp. The views of older people and carers on participation in clinical trials: the PREDICT Study. *Clin. Invest.* 2012; 2: 327–336.
17. Silagy C.A., Campion K., McNeil J.J. i wsp. Comparison of recruitment strategies for a large-scale clinical trial in the elderly. *J. Clin. Epidemiol.* 1991; 44: 1105–1114.
18. Harris T.J., Carey I.M., Victor C.R. i wsp. Optimising recruitment into a study of physical activity in older people: a randomised controlled trial of different approaches. *Age Ageing* 2008; 37: 659–665.
19. Bédard M., Molloy D.W., Standish T. i wsp. Clinical trials in cognitively impaired older adults: home versus clinic assessments. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1995; 43: 1127–1130.
20. Dunn L.B., Lindamer L.A., Palmer B.W. i wsp. Improving understanding of research consent in middle-aged and elderly patients with psychotic disorders. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2002; 10: 142–150.
21. Clarfield A.M., Friedman R. Survey of the age structure of “age-relevant” articles in four general medical journals. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1985; 33: 773–778.
22. Bugeja G., Kumar A., Banerjee A.K. Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. *BMJ* 1997; 315: 1059.
23. McMurdo M.E.T., Witham M.D., Gillespie N.D. Including older people in clinical research. *BMJ* 2005; 331: 1036–1037.
24. Szczerbińska K., Zalewski Z., Oristrell J. Karta praw osób starszych dotycząca ich udziału w badaniach klinicznych. *Zeszyty Naukowe Ochrony Zdrowia, Zdrowie Publiczne i Zarządzanie* 2011; 9: 120–128