



BERNHARD
HUITFELDT

Oberoende eller kompetens?

**EN FRÅGA
OM TROVÄRDIGHETEN
FÖR STATISTIKER
I LÄKEMEDELSINDUSTRIN**

I Quintensen nr 2/2010 skrev jag en artikel med rubriken "Statistiskt arbete är i förtroendebranschen" i anslutning till att Svenska statistikfrämjandets förslag till etisk kod presenterades. Jag följer nu upp den med utgångspunkt i de redaktionella principer som Journal of the American Medical Association tillämpar sedan en tid tillbaka. Dessa ställer bl a ökade krav på att industrisponsrade studier ska analyseras av oberoende statistiker för att accepteras för publicering. Inledningsvis ledde detta till att statistiker i läkemedelsindustrin kände sig utpekade som mindre trovärdiga. Men det har också fört med sig en nyttig diskussion om hur oberoende och kompetens ska kunna förenas när man arbetar i en miljö med risk för intressekonflikter.

»»»»



»»» OBEROENDE ELLER KOMPETENS?

ntressekonflikter hotar den vetenskapliga integriteten, i synnerhet om stora ekonomiska intressen är inblandade. Detta anser en av de ledande amerikanska medicintidskrifterna, Journal of the American Medical Association (JAMA), som vill skydda sig mot att resultat från forskning med dolda intressekonflikter blir publicerade i tidskriften. När det gäller kliniska prövningar av läkemedel kan intressekonflikterna uppstå mellan läkare, som utför den kliniska delen av undersökningen, och dem som beställer och betalar för sådana undersökningar (sponsorer) - ofta läkemedelsföretag. Men även statistiker kan beröras av detta, vilket ska visa sig senare i denna artikel.

Sedan länge kräver JAMA full redovisning av författarna när det gäller eventuella egna ekonomiska intressen i den forskning som de vill publicera. Författare tillåts i och för sig att ha intressekonflikter, men de ska redovisas fullt ut så att läsaren kan göra en egen bedömning om dessa kan påverka artikelns trovärdighet. Uppgifterna om intressekonflikter hos författarna skickas inte med till de vetenskapliga granskarna (peer reviewers), så i princip ska sådana inte påverka bedömningen om en artikel är publicerbar eller inte. Även granskarna måste deklarerat eventuella intressekonflikter i relation till en artikel de fått för granskning. Granskarnas deklARATIONER publiceras inte i tidskriften. Finns intressekonflikter som kan påverka en saklig bedömning måste granskarna avstå från uppdraget. Allt detta är gott och väl och har tillämpats sedan länge i olika varianter av de flesta medicinska tidskrifter.

JAMA skärper sina krav på författare

I en ledare för tio år sedan tar JAMA upp frågan om intressekonflikter i kliniska prövningar till förnyad diskussion, se referens (1) i listan på sidan 11. Den leder till en skärpning av JAMA:s policy avseende kraven på författare. Bland annat tillkommer krav på tydligare redovisning av

sponsorns roll i forskningen när det gäller försöksplan, genomförande av studien, insamling, analys och tolkning av data, samt även vilken roll sponsorn har i arbetet med författandet av artikeln. Anställda hos sponsorn, som med sedvanliga kriterier kvalificerar som författare, skall finnas med i författarlistan, och det inkluderar även statistiker. Man vill helt komma ifrån modellen med spökskrivande där sponsorn lägger fram färdiga texter för de tilltänkta författarna som sedan sätter sina namn på manuskriptet utan att ha satt sig in i det underliggande materialet. Och ofta också får bra betalt för detta.

Därför kräver man i ledaren att minst en av sponsorn oberoende författare, vanligen den läkare som ansvarat för den kliniska delen av undersökningen, ska deklarerat att hon eller han haft full tillgång till alla data, tar ansvar för dataintegriteten och för riktigheten av analysen. Ett ganska tufft krav för

någon som inte är statistiker kan man tycka. I denna första version av den skärpta policyn "uppmuntrar" man till att den statistiska analysen av industrisponsrade studier utförs av en universitetsbaserad oberoende statistiker, och inte bara av statistiker anställda hos sponsorn. Denna policy blev sedermera accepterad som standard hos alla större medicinska tidskrifter som framgår av referens (2).

JAMA skärper sina krav ytterligare

Vi ser nu att strålkastarljuset börjar söka sig åt vårt håll, åt det som har med data och statistiken att göra. Och det är nästa steg i denna utveckling som börjar röra om i grytan ordentligt. För drygt fem år sedan skärper nämligen JAMA kraven på tydlig redovisning ytterligare, se referens (3).

Det som väcker diskussion bland våra kollegor är kravet på att en studie sponsrad av ett läkemedelsföretag, som enbart är analyserad av en statistiker anställd av sponsorn, inte kommer att accepteras för publicering i JAMA. För sådana studier måste en ytterligare analys utföras av en oberoende statistiker knuten till en akademisk institution. Denne ska ha tillgång

till alla rådata, protokoll och statistiska analysplaner och självständigt genomföra en statistisk analys. Det framgår också att det är den analysen som ska redovisas i det publicerade manuskriptet.

Av texten kan man få intrycket av att det mest handlar om en verifiering av den gjorda analysen, men om det ska vara någon mening med denna extra analys så måste det förstås uppkomma skillnader ibland. Och då gäller som sagt den oberoende statistikerns analys.

Även här kan det uppstå en intressekonflikt beroende på hur den oberoende statistikern finansieras. Därför måste det också framgå i artikeln vem som betalt för detta arbete. Men det som ger den extra säkerheten för JAMA är den akademiska tillsynen över studien som en universitetsbaserad statistiker kan erbjuda, även om hon eller han får betalt av sponsorn.

Hur blev reaktionen bland statistiker?

Detta träffar en mycket öm tå, och inte bara bland statistiker i läkemedelsindustrin. Troligen fanns det en rädsla för att liknande principer skall sprida sig till andra medicinska tidskrifter, och kanske i slutändan även till andra tillämpningsområden för statistiker. Yrkeskåren känner sig kränkt och hotad och den första instinkten var just att tala om det.

Flera statistiska organisationer skriver nu öppna brev till JAMA, varav två blir publicerade i JAMA 2005, de från Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) och International Biometric Society (IBS). Royal Statistical Society (RSS) och European Federation of Statisticians in the Pharmaceutical Industry (EFSPI) skickar var för sig också in brev till JAMA, men dessa blir aldrig accepterade för publicering. Några inlägg publiceras på annat håll, t.ex. från ordföranden i American Statistical Association (ASA) Fritz Scheuren i AmStat News, från Frank Rockhold, chefstatistiker på GlaxoSmithKline, i tidskriften Pharmaceutical Statistics och en ledare i British Medical Journal (BMJ) skriven av Kenneth Rothman från RTI Health Solutions och Steven Evans från London School of Hygiene and Tropical Medicine

(4). Dessa kommentarer kommer alltså från många olika kategorier av statistiker, statistiska organisationer i USA och Europa, statistiker i läkemedelsindustrin och från sådana engagerade i andra medicinska tidskrifter.

Det finns många gemensamma nämnare i dessa rektioner. Den starkaste reaktionen gäller det asymmetriska förhållningssättet till studier sponsrade av läkemedelsindustrin och till annan medicinsk forskning som JAMA:s policy ger uttryck för. Skribenterna vänder sig emot att policyn indirekt pekar ut statistiker i läkemedelsindustrin som mindre trovärdiga när det gäller att sköta sitt arbete med professionell integritet. Man påpekar att det finns en mycket stark statistisk kompetens inom läkemedelsindustrin som har varit pådrivande när det gäller att utveckla goda processer och sund metodik vid kliniska prövningar.

En vanlig kommentar är också att det finns få andra industrier som är så noggrant kontrollerade av myndigheter, etiska kommittéer och oberoende övervakningsgrupper för kliniska prövningar som läkemedelsindustrin. Datainsamling, felsökning i data och inmatning av data är rigoröst övervakade av interna eller externa specialister. Databaserna som skapas för kliniska prövningar är hårt bevakade och alla ändringar registreras efter att dessa har blivit lästa. Det finns sällan någon motsvarande kontrollerad datamiljö vid traditionell akademisk medicinsk forskning. Detta är allmänt ovettnat, inte minst från personer som kommer från akademisk forskning till läkemedelsindustrin.

Skribenterna hävdar med bestämdhet att vetenskapliga oegentligheter förekommer i minst lika stor omfattning även i annan medicinsk forskning. Det kan finnas starka personliga och ekonomiska intressen i resultatet från sådan forskning bland akademiska forskare. Detta motiverar att bedömningen av medicinsk forskning för publicering ska utgå från innehållet i manuskripten och inte varifrån forskningen har sponsrats, menar man. Ett aktuellt exempel är avslöjandet av fusket i det påstådda sambandet mellan trippelvaccinet och uppkomsten av autism. British Medical Journal anser sig nu ha bevis för att en akademisk forskare har mani-



Vetenskapligt grundat, rigoröst kontrollerat.

plerat data i sina studier för att kunna påvisa ett sådant samband. Han skall ha fått bra betalt för detta av en advokatfirma som driver skadeståndsmål för familjer med autistiska barn som har fått trippelvaccinet.

Skribenterna påpekar att ansvaret för kvaliteten hos publicerade artiklar måste ligga på tidskriften. Det vill säga, om någon tidskrift vill tillämpa särskilda kvalitetskrav får man säkerställa dessa i sin egen granskningsprocess. För att upprätthålla den statistiska kvaliteten kan det innebära att tidskrifterna i större utsträckning bör involvera statistiker i granskningen. I det sammanhanget betonar man att författare och sponsorer måste vara helt öppna med att tillhandahålla allt vad som behövs för detta, till exempel den statistiska analysplanen och data som ligger till grund för de primära analyserna.

Några av inläggen påpekar också svårigheten i att definiera vad som är en universitetsbaserad oberoende statistiker, vilken kompetens som måste krävas av en sådan och hur den eftersträvade statusen som oberoende kan uppnås i praktiken. Och om JAMA:s policy blir allmän regel bland medicinska tidskrifter uppstår ett överstigit resurs- och kompetensproblem.

Hur reagerade JAMA på statistikernas kritik?

I ett direkt svar på breven från PhRMA och

»Policyn pekar indirekt ut statistiker i läkemedelsindustrin som mindre trovärdiga när det gäller att sköta sitt arbete med professionell integritet.»

IBS försvarade JAMA sin policy genom att ge ett antal exempel där man menar att läkemedelsföretag undanhållit viktig information om allvarliga biverkningar i publicerade artiklar om sina kliniska prövningar. Dessutom antyder man att statistiker i läkemedelsindustrin kan bli pressade att utesluta vissa data eller inte fullständigt rapportera vissa resultat från sina analyser. Man antyder vidare att anställda statistiker i läkemedelsföretag kan ha individuella ekonomiska motiv som på ett subtilt sätt kan påverka deras analyser och rapporteringen av dessa. Man vidhåller att man inte kommer att ändra sin policy med anledning av dessa kommentarer.

Speciellt illa berörda blev JAMA:s chefredaktörer DeAngelis och Fontanarosa av den ledare av Rothman och Evans (4) som publicerades av konkurrenten British Medical Journal. Detta ledde till en skarp ledare i JAMA (5), där de ger nya exempel på brister i publicerade kliniska prövningar. De hänger också upp sig på vissa ordval, men framför allt tycker de att ett påhopp av inte tillräckligt pålästa kollegor är förvånande.

Vad har hänt sedan 2006?

Efter den inledande samlade reaktionen från statistiker hände inte så mycket. Inga andra medicinska tidskrifter har hoppat på tåget och många har uppfattningen att detta kommer att självdo. Och det finns rykten att läkemedelsfö-

»»»»

»»» OBEROENDE ELLER KOMPETENS?

tag undviker att försöka få sina studier publicerade i JAMA. Detta tycker jag också bekräftas av en granskning av ett antal nummer av JAMA där man numera hittar mycket få industrisponsrade läkemedelsstudier.

Nej, det är mer på det principiella planet som diskussionen fortsätter. Frågan togs upp på International Statistical Institutes stora konferens i Lissabon 2007 i en session som Niels Keiding ledde, den dåvarande presidenten för ISI. Han hänvisar till den diskussionen i (6) och sätter fingret på just det som jag tror har stört oss statistiker mest med en överprövning av slutanalysen av en oberoende statistiker. Han skriver (i min översättning):

”Själva slutanalysen av en låst databas är bara en liten del av den totala statistiska analysen. Det förlöjligar vår profession att tro att det är en seriös kontroll som utförs av reproducerbarheten om en annans dator kommer fram till samma slutsatser genom att använda samma programkod och samma databas som den ursprungliga statistikern. Vad en statistiker som sitter i ett elfenbenstorn kan tro är en oantastlig databas är i själva verket resultatet av otaliga konkreta bedömningar som görs under studiens gång, främst av vetenskapliga specialister på området, men oftast med insiktsfulla bidrag från den som är ansvarig statistiker för studien. Det är där som en viktig del av statistikerns ansvar ligger och den processen kan inte reproduceras i den policy som JAMA tillämpar. Att dra några slutsatser från en återanalys utan kunskap om denna förhistoria är inte professionellt och trivialiserar biostatistiken.”

DeAngelis och Fontanarosa (som alltså var JAMA:s chefredaktörer under hela den aktuella perioden) besvarar denna artikel i samma nummer av Biostatistics genom att upprepa samma argument som tidigare, dock utan att kommentera Keidings kärnfråga, och i övrigt känna sig allmänt missförstådda.

Nya oegentligheter får JAMA att reagera ännu skarpare

I en ledare förra året blev frågan aktuell igen (7) med anledning av vad som utspelade sig kring diabetesläkemedlet Avandia. Detta läkemedel

var en riktig storsäljare för Glaxo-SmithKline över hela världen. Efter ett tag gjordes en stor meta-analys av tillgängliga studier, där det påstods att Avandia bl a ökar risken för hjärtinfarkt (8). Efter spelet kring denna publikation blir en riktig rysare med stora ekonomiska, vetenskapliga och mänskliga värden på spel. Företaget anklagas för att undanhålla data och för att inte ha meddelat myndigheter och allmänheten om denna allvarliga biverkning långt tidigare. USA:s kongress tillsatte en senatskommitté för att utreda företagets hantering av ärendet. Detta innebar bl a att vartenda mötesprotokoll, brev och e-brev mellan inblandade parter krävdes in för att ta reda på om och när man började misstänka en ökad risk för hjärtinfarkt. Enligt senatsrapporten kände företaget sannolikt till biverkningarna långt innan de informerade om dem. Slutligen drar den europeiska myndigheten European Medicines Agency (EMA) in Avandia från marknaden. Den amerikanska motsvarigheten FDA ger företaget mycket strikta begränsningar för Avandias användning, bl a att inga andra läkemedel ska ha fungerat tillfredställande för att läkemedlet ska få skrivas ut.

I detta fall riktar man primärt uppmärksamheten på läkarna i företaget och på företagsledningen, men återigen är det statistikerna som tas som gisslan och som anses möjliggöra dessa manipulationer. När det gäller kraven på statistiken i industrisponsrade studier höjer JAMA nu tonläget ytterligare något. JAMA inkluderar kommersiella forskningsorganisationer bland dem som är diskvalificerade att utföra primära analyser och likställer dem med sponsorföretaget. Dessutom vill man att den oberoende statistiska analysen ska planeras i förväg och specificeras i studieprotokollet, dvs långt innan sponsorföretaget har beslutat om och var man ska försöka få resultatet publicerat. Man uppmanar också i denna ledare alla andra medicinska tidskrifter att tillämpa samma policy som JAMA.

Förebygg misstroendet istället för att bli kränkt

Det stegrande misstroendet gentemot statistiker i läkemedelsindustrin, som kommit till uttryck i JAMA:s redaktionella policy under de senaste tio åren, kan ses som ett orätfärdigt påhopp på

»Man antyder vidare att anställda statistiker i läkemedelsföretag kan ha individuella ekonomiska motiv som på ett subtilt sätt kan påverka deras analyser och rapportering av dessa.»

en stor grupp av yrkesverksamma statistiker. Bara i Europa finns ca 2 000 statistiker i läkemedelsföretag. Och de inledande reaktionerna speglar också en sådan uppfattning.

Men med lite eftertanke kan man se det som ett erkännande av den stora betydelse statistiken har i medicinsk forskning och

att detta är ett gyllene tillfälle för oss att stödja en utveckling som förebygger att ett misstroende uppstår. Och detta oberoende av vem som är vår uppdragsgivare. Pharmaceutical Statistics, den officiella tidskriften för Statisticians in the Pharmaceutical Industry (PSI) i Storbritannien har tagit fasta på denna inställning och publicerade förra året tre artiklar med olika inriktning.

I den första artikeln (9) betonar författarna den sk studiestatistikerns ansvar vid publiceringen. Oftast är det denne som har den mest detaljerade kunskapen om data i studien och har därför ett särskilt ansvar för att studieresultaten blir fullständigt och korrekt rapporterade och ges en välavvägd statistisk tolkning. Studiestatistikern ska också se till att alla författare har tillgång till alla relevanta data och analyser så att dessa kan bilda sig en egen uppfattning om hur resultaten ska tolkas. Dessutom rekommenderas att studiestatistikern är den som är ansvarig för det statistiska innehållet i publikationen och att denne ska vara medförfattare. Idag publiceras synopsis av alla studieprotokoll i förväg på dedicerade webbplatser för detta och studiestatistikern ska se till att alla viktiga statistiska aspekter av studieprotokollet ingår i detta dokument. Denne ska också medverka till att studieresultaten blir publicerade så att de på ett eller annat sätt kan bli allmänt kända.

Den andra artikeln tar sin utgångspunkt i JAMA:s krav på oberoende analys av industrisponsrade studier (10). Författarna vill inte gå i svaromål mot policyn utan vill i stället granska effektiviteten i nuvarande praxis som syftar till att minimera bias i design, analys och rapportering av kliniska prövningar från industrin. Dessutom vill de peka ut områden där statistikern hos sponsorn faktiskt kan göra mer. Alltså helt i andan att förebygga snarare än att känna sig kränkt. De medger att det kan finnas risk

»Efter ett tag gjordes en stor metaanalys av tillgängliga studier, där det påstods att Avandia ökade risken för hjärtinfarkt. Efterspelet kring denna publikation blev en riktig rysare med stora ekonomiska, vetenskapliga och mänskliga värden på spel.»

för ”positiv” bias i industrisponsrade studier beroende på de stora pengar som är involverade vid ett positivt eller negativt resultat för det egna läkemedlet. Det kan röra sig om valet av hypoteser, valet av studiedesign, genomförande av analysen och tolkningen av resultatet, och slutligen valet av vilka resultat som publiceras. Man föreslår tre åtgärder för att minimera dessa risker:

(I) Registrera alla kliniska studier på www.ClinicalTrials.gov eller på någon annan öppen webbplats innan studien startar. Detta är numera lag i USA. Publicera huvudresultaten på en öppen webbplats, t ex www.ClinicalStudyResults.org senast inom ett år efter det att studien avslutats. De flesta större läkemedelsföretag följer redan nu dessa principer, och flera har egna öppna webbplatser där dessa uppgifter finns tillgängliga.

(II) Lämna in studieprotokollet för granskning innan studien startar till den tidskrift man hoppas få resultatet publicerat i. Den engelska tidskriften *Lancet* tillämpar en sådan modell och de personer som granskat protokollet kommer också att granska manuskriptet.

(III) Statistikerna måste engagera sig mer i publiceringen av kliniska studier och ta det fulla ansvaret som medförfattare.

Den tredje artikeln (11) utvecklar frågan om större öppenhet från läkemedelsföretagen när det gäller kliniska prövningar. Författarna konstaterar att det under de sista tio åren skett en markant förändring i och med att information om alla studier finns förr eller senare öppet tillgängliga för allmänheten vare sig de är positiva eller negativa för företaget.

Denna öppenhet gäller tills vidare bara enskilda studier. Men det förekommer många

andra typer av bearbetningar av data från kliniska studier som ligger till grund för olika ställningstagande både från läkemedelsföretag och från myndigheter, främst FDA i USA. Det kan vara metaanalyser av flera studier för att belysa speciella frågeställningar, olika specialanalyser av de samlade data som finns om läkemedlets biverkningar eller olika sammanställningar från hela databasen för att stödja marknadsföringen. Här sätts statistikern många gånger på hårda prov när det gäller att upprätthålla sin professionella integritet.

Tankar om framtiden

Det finns stora vetenskapliga fördelar med att läkemedelsföretagen har fast anställda statistiker. Som sådan blir man involverad i hela läkemedelsprojektet, från de prekliniska försöken, de tidiga studierna på människa och slutligen till de stora bekräftande studierna som ska ge de avgörande svaren på läkemedlets nytta och risker. Och i vissa fall även i de aktiviteter som äger rum i samband med myndighetsgranskningen och när produkten väl är registrerad. I enskilda kliniska studier blir man involverad i hela kedjan från planeringen, datainsamlingen, datakontrollen, analysen till rapporteringen och publiceringen. I samspelet med många olika specialister såsom läkare, apotekare, hälsoekonomer, epidemiologer och dataprogrammerare får man insyn i helheten. Statistikern får därigenom en möjlighet att bidra med sin kompetens under hela resans gång, såväl i läkemedelsprojekt som i enskilda studier. Detta ger statistikerna i läkemedelsindustrin en unik kompetens som en statistiker som enbart utför en avgränsad uppgift, såsom att utföra en ”oberoende” analys av en klinisk prövning inför en publicering, har mycket svårt att mäta sig med.

Den fråga som ställdes i rubriken om ”oberoende eller kompetens” har inget enkelt svar. Jag påstår ändå att det oberoende som JAMA eftersträvar sker på bekostnad av kompetens. Men för att företagen i framtiden ska kunna dra nytta av egna anställda statistiker, och statistikerna av den unika möjlighet som ett läkemedelsföretag ger till ett spännande arbete, måste statistikerna kunna stå för både oberoende och kompetens. Oberoende i betydelsen att alltid sträva efter sanningen, inte låta sig otillbörligt påverkas, stå för etiska värden såsom de uttrycks i Svenska statistikfrämjandets etiska kod och hävda sin professionella integritet. I det långa loppet kommer det att vara till gagn även för företaget och därmed uppfyller statistikern det rimliga kravet att vara lojal mot sin uppdragsgivare.

När det gäller kompetensen räcker det inte med bara teknisk kompetens. Statistiker i läkemedelsindustrin måste vara trygga i sin roll, vänja sig vid att ta ett större ansvar, och utöva ledarskap för att tydligare kunna ta detta större ansvar.

Något som skulle kunna stärka trovärdigheten hos statistiker i läkemedelsindustrin och på andra ställen är en auktorisering av statistikeryrket. Tillsammans med en aktiv tillämpning av den etiska koden skulle det ge en ökad tyngd till vår verksamhet men även ställa ökade krav på utövarnas, ja just det, ”oberoende och kompetens”.

BERNHARD HUITFELDT

Referenser

- 1) DeAngelis CD, Fontanarosa PB, Flanagin A (2001): Reporting financial conflicts of interest and relationships between investigators and research sponsors. *JAMA*, Vol 286, 89-91.
- 2) Editorial (2001): Sponsorship, authorship, and accountability. *Annals of Internal Medicine*, Vol 135, No 6, 463-466.
- 3) DeAngelis CD, Fontanarosa PB, Flanagin A (2005): Reporting conflicts of interest, financial aspects of research, and the role of sponsors in funded studies. *JAMA*, Vol 294, 110-111.
- 4) Rothman, KJ, Evans, S (2005): Extra scrutiny for industry funded trials. *BMJ*, Vol 331, 1350.
- 5) Fontanarosa PB, DeAngelis CD (2006): JAMA's policy on industry sponsored studies. *BMJ*, Vol 332, 177.
- 6) Keiding N (2010): Reproducible research and the substantive context. *Biostatistics*, Vol 11, No 3, 376-378.
- 7) DeAngelis CD, Fontanarosa PB (2010): Ensuring integrity in industry-sponsored research – primum non nocere revisited. *JAMA*, Vol 303, 1196-1198.
- 8) Nissen SE, Wolski K (2007): Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, Vol 356, 2457-2471.
- 9) Matcham J, et al. (2010): Proposed best practice for statisticians in the reporting and publication of pharmaceutical industry-sponsored clinical trials. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pst.417/abstract>
- 10) Pyke S, et al. (2010): The potential for bias in reporting of industry-sponsored clinical trials. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pst.429/abstract>
- 11) O'Kelly M, et al. (2010): Making available information from studies sponsored by the pharmaceutical industry: some current practices. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pst.430/abstract>