

Duplikatpublicering ett sätt att försköna forskningsresultat

Oetiskt missbruk som hotar trovärdiga systematiska översikter och metaanalyser

Den systematiska översikten är ett bra instrument för att sammanställa samtliga tillgängliga studier rörande behandling av ett visst sjukdomstillstånd i syfte att ge en uppfattning om och i så fall vilka behandlingar som har effekt. Genom att numeriskt sammanväga storleken av effekten i de enskilda studierna kan en metaanalys presentera en kvantitativ uppskattning av den sannolika effektstorleken av behandlingen med betydligt större precision (smalare konfidensintervall) än enskilda studier förmår.

Vad är en metaanalys?

Jag har tidigare berört den systematiska översiktens kännetecken och vilka krav man som läsare bör ställa på en sådan översikt (Läkartidningen 22/00). En metaanalys skall ses som en utvidgning av den systematiska översikten. Metaanalysen är helt enkelt den matematiska sammanställningen av resultaten från den mödosamt uppbyggda systematiska översikten. Det innebär att man kan ha systematiska översikter utan metaanalyser, vilket oftast är fallet då de behandlingar som studerats skiljer sig mycket åt vad gäller preparat, doser eller behandlingstider, alternativt att sättet att mäta klinisk effekt är heterogent och svårt att på ett meningsfullt sätt väga samman. Men det innebär också att i den evidensbaserade världen kan en trovärdig metaanalys knappast presenteras utan att den baseras på en väl genomförd systematisk översikt.

Läkartidningen kommer under hösten och vintern att presentera flera artiklar med målsättningen att handleda läsarna i att läsa, tolka och förstå de stundtals svåröversiktliga presentationerna av metaanalyser. Vi vill upp-

Författare

MATS ELIASSON

med dr, överläkare, Sunderby sjukhus, Luleå; projektsamordnare, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); medicinsk redaktör (evidensbaserad medicin), Läkartidningen.

E-post: Mats.Eliasson@nll.se

Sammanfattat

- Studier som visar positiva effekter publiceras ibland i mer än en version, duplikatpublicering, ett vetenskapligt ohederligt och oetiskt förfarande, medan studier som inte visar positiva effekter publiceras mindre ofta.
- Om duplikatpublicering inte upptäcks kommer en metaanalys att beskriva en falskt förhöjd effekt av behandlingen och vilseleda klinikern.
- Prospektiv registrering av kliniska studier kan leda till att detta oskick stävjs.
- Exempel på duplikatpublicering avseende behandling med svampmedel, NSAID-preparat, risperidon, ondansetron och calcipotriol redovisas.

muntra till en kritisk hållning, och kommer därför att peka på de fallgropar som är vanligt förekommande i metaanalyser. Därmed undviker vi en förenklad syn på systematiska översikter och metaanalyser som varande ett slutligt svar på frågan om medicinska metoders effekt.

För att hindra den evidensbaserade medicinen från en, annars oundviklig, »backlash» är det viktigt att vi själva ständigt och öppet granskar våra egna instrument och utsagor.

Publikation av enbart positiva studier ger inflation av effekten

Varför är det så viktigt att fånga in så många studier som möjligt när vi systematiskt undersöker den kliniska effekten av behandlingar? Den viktigaste anledningen är att genom att täcka alla randomiserade och kontrollerade studier undviker man systematiska fel i tolkningen. Om enbart studier som uppvisat positiva resultat publiceras respektive identifieras som underlag för den systematiska sammanställningen leder det till stora brister i metaanalysen.

Denna »publication bias» leder till att den sammanvägda effektstorleken överskattas; man får en form av »inflation» i resultatets storlek och riktning. Om forskare, med eller utan stöd av anslagsgivande läkemedelsindustri, väljer

att stoppa studier med negativa resultat i byrålådan, och endast publicera positiva studier (och dessutom samma studie i många versioner), kan man snabbt visa att preparatet har god effekt.

Utbredd duplikatpublicering avseende flukonazolbehandling

Under arbetet med en systematisk litteraturoversikt avseende nyttan med antifungal medicinering vid neutropeni [1] stötte forskarna vid det nordiska Cochranecentret i Köpenhamn på oväntade problem [2]. Johansen och Götzsche fann 15 studier där dödligheten vid cancerassocierad leukopeni jämfördes mellan det nya preparatet flukonazol och amfotericin B. Knappt 80 procent av patienterna hade ingått i en jämförelse mellan flukonazol och peroral behandling av amfotericin B. Detta är mycket anmärkningsvärt, då peroral tillförsel, till skillnad från intravenös tillförsel, av amfotericin B inte har någon dokumenterad effekt vid detta tillstånd.

I en stor del av studierna var dessutom resultatet för amfotericin sammanslaget med resultatet för peroral nystatin (vilket inte heller har någon effekt på systemisk svampinfektion). Ett flertal rapporter omfattande knappt hälften av alla patienter liknade varandra mycket i studieupplägg, men smärre

detaljer i antal patienter och författarlistor skilde dem åt. I inget fall angavs att resultatet publicerats tidigare, men hela 92 procent av patienterna ingick i studier finansierade av tillverkaren av flukonazol, Pfizer Inc.

Detta väckte misstankar om att man dels publicerat samma multicenterstudie i ett flertal liknande skepnader, dels att man medvetet använt sig av en jämförelse som skulle visa att flukonazol var effektivare än amfotericin B. Parenthetiskt kan noteras att flukonazol inte var bättre i de få studier där man jämförde med intravenös tillförsel av amfotericin B.

Genom upprepade brev och andra påstötningar till såväl författarna av de enskilda studierna som tillverkaren försökte man klarlägga dessa misstankar, men utan resultat. Man noterade också att några forskare hade överlämnat sina originaldata till tillverkaren, och alltså inte längre hade tillgång till dessa. JAMAs redaktion erbjöd Pfizer att kommentera litteraturöversikten och de kritiska frågor som väckts, men företaget avböjde.

Vad visade Cochraneöversikten efter den komplicerade kartläggningen av vilka studier som egentligen var unika och skulle inkluderas? Hos patienter med neutropeni vid cancer var det bara amfotericin som minskade dödligheten, medan flukonazol och amfotericin i blygsam utsträckning minskade invasiv svampinfektion (men således utan effekt på dödlighet för flukonazol) [1].

Duplikatpublicering vanligt inom läkemedelsbehandling

I en kommenterande ledare ger Drummond Rennie, den medicinske redaktör som lett JAMA till en ledande ställning inom evidensbaserad medicin, tre andra exempel på sammanställningar av duplikatpubliceringar med förledande resultat [3]. En metaanalys av NSAID-preparat vid reumatoid artrit identifierade 31 studier som var publicerade sammanlagt 44 gånger. Sammanlagt 16 procent tolkades som duplikatpubliceringar, men i endast var fjärde av dessa angavs att resultaten tidigare var publicerade [4].

En aktuell sammanställning avseende det antipsykotiska preparatet risperidon utgick från 20 artiklar och en mängd opublicerade rapporter, men efter hårt arbete fanns två stora studier (varav en publicerad sex gånger) och sex små studier kvar att bygga metaanalysen på [5].

Effekten av ondansetron på postoperativt illamående beskrevs i 84 studier omfattande knappt 12 000 patienter, men efter granskning fanns bara 8 600 patienter i 70 studier [6]; 17 procent av studierna var duplikat, 28 procent av

patientdata rapporterades mer än en gång. Den allvarligaste följden av detta var en överskattning av behandlingseffekten med 23 procent.

En nyligen publicerad översikt om effekten av calcipotriol vid psoriasis identifierade 49 studier; tolv av dessa redovisade dock samma data som redan fanns i ingående studier, och de exkluderades därför [7]. I de fall man känner igen författarnamn, institutioner och studieupplägg kan man med rimlig arbetsinsats känna igen duplikaten, som ibland kan anses ganska oskyldiga – som de konferensabstrakt som redovisades i calcipotriolöversikten.

Många gånger är det dock svårt eller omöjligt ens för den som kan ämnet att se igenom de dimridåer som döljer det gemensamma ursprunget till många publikationer.

Avsteg från publicistisk norm

Det är uppenbart att publicering av sådana data är ett allvarligt avsteg från de principer för medicinsk publicering som uttryckligen förbjuder försök att få studier publicerade som redan har accepterats eller publicerats i annan tidskrift. JAMAs redaktör lägger ansvaret för detta missbruk dels på läkemedelsindustrin, som kortsiktigt hoppas kunna uppnå kommersiella fördelar, dels – och lika mycket – på de forskare som deltar i detta spel. Som positiva motkrafter utpekar han i första hand prospektiv registrering av påbörjade kliniska studier och publicering av resultat från alla studier, oavsett utfallet.

Register över påbörjade studier finns nu fritt tillgängliga på nätet: www.controlled-trials.com/

Att företaget som betalat studien sedan kan lägga hinder i vägen för att publicera negativa studier är väl belagt i ett stort antal fall, och uppfattas av många ledande kliniska forskare som ett tilltagande problem [8]. Arbetet i SBU:s projektgrupper har också klarlagt ett antal icke publicerade studier som i randomiserade undersökningar visat att olika preparat inte haft önskad effekt.

Sådan kunskap som erhållits via personlig kommunikation med dem som utfört ursprungsstudierna eller haft kännedom om »data on file» kan idag inte redovisas och användas i underlag för beslut om patienters vård och behandling.

Att inte publicera eller att dubbelpublicera är oetiskt

Kliniska studier som inte registrerats eller rapporterats i vetenskaplig litteratur kan inte bidra till att skapa den evidens som så väl behövs för att fatta beslut för hälso- och sjukvården. Det deklarerades vid en konferens som nyligen genomfördes av BMJ, Lancet och

brittiska läkemedelsföretag [9]. Självman har Schering och Glaxo Wellcome beslutat att registrera och offentliggöra alla sina pågående studier inom ramen för Cochranesamarbetet.

Varför ytterligare läkemedelsbolag inte anslutit sig till detta initiativ har vi ingen förklaring till, men det torde vara den enda utvägen för de företag som vill betraktas som seriösa. Varför inte föreslå en automatisk registrering av alla svenska kliniska studier i samband med godkännande i etisk kommitté?

Vem kan man lita på?

Självfallet kan inte den enskilde läkaren kontrollera bakgrunden till de artiklar han/hon läser, och därmed bedöma om arbetet är ett duplikat. Inte heller kan man förstås veta något om de studier som inte publicerats. Det är här som de systematiska översikterna kan komma till hjälp. Genom att noggrant fånga upp publicerade studier och noggrant granska dessa är det ofta (men inte alltid) uppenbart vad som har publicerats mer än en gång, och därmed kan man begränsa sina analyser till de ursprungliga studierna.

Slutsatserna från systematiska sammanställningar riskerar att i mindre utsträckning drabbas av systematiska fel. Behandlande läkare och patienter kan därför vara tryggare i att beslut om behandling fattas på basen av för närvarande bästa tillgängliga kunskap, dvs evidensbaserad medicin.

Därför är en av hörnstenarna i Läkartidningens satsning på evidensbaserad medicin att publicera och kommentera systematiska översikter inom ämnen med relevans för svenska kliniker. Vi kommer att bevaka att sådana översikter har använt bästa tänkbara metoder och stringens för att läsarna skall kunna lita på att det är just bästa tillgängliga evidens vi erbjuder.

Översikter från Cochranesamarbetet och de medicinska metodvärderingsorganisationerna (dvs SBU-liknande organisationer), liksom många publicerade översikter i medicinska tidskrifter, uppfyller oftast dessa krav, och utgör därför basen i vår satsning på evidensbaserad medicin.

Referenser

1. Gøtzsche P, Johansen H. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
2. Johansen HK, Gøtzsche PC. Problems in the design and reporting of antifungal agents encountered during meta-analysis. *JAMA* 1999;282:1752-9
<http://jama.ama-assn.org/issues/v282n18/full/jsc90228.html>
3. Rennie D. Fair conduct and fair reporting of

