



»Det är ungefär tre gånger så stor sannolikhet att en positiv studie publiceras som en negativ«, säger professor Björn Beermann på Läkemiddelsverket.

följer lagen väntar bötesbelopp på upp till 10 000 dollar, eller cirka 70 000 kr, per dag efter att tidsfristen löpt ut.

– Jag tycker att det är tråkigt om det ska behövas en sådan piska, säger Björn Beermann. Eftersom det strider mot alla etikregelverk och allmänt sunt förnuft att bete sig på det här viset.

Men han medger samtidigt att den amerikanska lagstift-

Avslöjanden i korthet

Januari 2008. Publication bias. Var tredje av ett 70-tal studier inlämnade till FDA för 12 antidepressiva läkemedel hade inte publicerats. Av 37 positiva studier var en opublicerad. Av 36 negativa eller neutrala var tre korrekt publicerade. *NEJM*

April 2008. Spöskriveri. Belägg för att 16 av 20 Vioxx-studier skrevs av personer anställda av Merck, men publicerades med utomstående akademiska forskare som första författare. *JAMA*

April 2008. Manipulering av data. Interna dokument från Merck visar att företaget re-

dan i april 2001 såg en överdödlighet i Vioxx-gruppen. Uppgifterna rapporterades inte direkt till FDA. Studieresultaten publicerades först 2004 och 2005 (efter att Vioxx dragits in) och då med helt andra mortalitetsdata och slutsatsen att Vioxx »tolerades väl«. *JAMA*

Augusti 2008. Marknadsföringsstudie. Interna dokument från Merck visar att en Vioxx-studie var en ren marknadsföringsstudie. Den var designad av marknadsavdelningen, syftet var att förbereda allmänläkare på lanseringen av Vioxx och resultatet som följdes upp och analyserades, var hur medverkan i

studien påverkade förskrivningen av Vioxx efter lansering. *Ann Intern Med*

September 2008. Byte av effektmått. Studie av Risperdal på beteendestörning vid demens visade ingen signifikant skillnad mot placebo. I den publicerade artikeln, skriven av flera anställda på Janssen-Cilag, var det primära effektmåttet utbytt mot ett annat som visade en signifikant effekt. *Dagens Nyheter*

September 2008. Publication bias. Genomgång av över 900 studier av läkemedel godkända av FDA mellan 1998 och 2000 visar att inte ens hälften av stu-

dierna var publicerade fem år senare. Sannolikheten för att en positiv studie skulle vara publicerad var tre gånger högre än för negativa eller neutrala studier. *PLoS Med*

Oktober 2008. Manipulering av data. Läkare som granskat Pfizers hantering av data om epilepsimidlet Neurontin vid andra indikationer konstaterar att företaget försenade publiceringen av vissa negativa studier och slog samman andra med positiva studier för att neutralisera dem. *New York Times*

För mer information, se referenslista på Lakar-tidningen.se

ningen sannolikt kommer att förbättra situationen när det gäller publication bias på ett

sätt som också vi i Europa kommer att dra nytta av. Varken Björn Beermann el-

ler Nina Rehnqvist är förvånade över att många artiklar som beskriver företagsspons-

Offentligt prövningsregister i EU

Ett offentligt register över kliniska studier försvårar manipuleringen av forskningsresultat. I USA finns det redan ett öppet register över studier. I Europa är det enda heltäckande registret sekretessbelagt. Men det kommer att öppnas till sommaren.

Företrädare för evidensbaserad medicin har i decennier framfört krav på att alla kliniska läkemedelsstudier måste registreras i offentliga register innan studiestart. En sådan registrering skulle göra det möjligt att följa upp alla påbörjade studier och kontrollera studier som av någon anledning inte publiceras. Det skulle också göra det möjligt att kontrollera att inte författarna byter effektmått efter studiens slut om det i förväg definierade primära effektmåttet inte visar

■ FAKTA Kliniska prövningsregister

ClinicalTrials.gov
Amerikanskt register gemensamt utvecklat av National Institutes of Health, NIH, och Food and Drug Administration, FDA, på uppdrag av de amerikanska lagstiftarna. Registret innehåller i dagsläget information om drygt 63 000 avslutade, pågående eller planerade kliniska studier. Registret besöks av 50 000 unika besökare per vecka och har över 4 miljoner sidvisningar per månad. <http://www.clinicaltrials.gov>

EudraCT
Europeiskt register utvecklat av EMEA på uppdrag av EU-kom-

missionen. Registret innehåller information om drygt 17 000 avslutade, pågående eller planerade kliniska studier. Endast godkännandemyndigheter i de olika EU-länderna har tillgång till innehållet. <https://eudract.emea.europa.eu/index.html>

WHO International Clinical Trials Registry Platform
Världshälsoorganisationens sökmotor bland alla kliniska prövningsregister. Söker i dag i registren Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ClinicalTrials.gov och ISRCTN. <http://www.who.int/ictpr/en/>

någon signifikant skillnad.

Men det är först under de senaste åren det har börjat hända saker på området. Världshälsoorganisationen WHO startade för ett drygt år sedan

»WHO International Clinical Trials Registry Platform«, som är en sökmotor på WHOs webbplats som är tänkt att fungera som ett Google för kliniska prövningsregister och

söka i flera olika register samtidigt. Men ännu finns det bara tre offentliga register att söka i: ett från Australien och Nya Zeeland, ett som drivs av de olika tidskrifterna inom biomedicinsk vetenskap och det amerikanska registret ClinicalTrials.gov.

Det i särklass största registret är ClinicalTrials.gov som har funnits sedan 2000.

Enligt amerikansk lag ska alla samhällsfinansierade och privatfinansierade kliniska studier av läkemedel eller biologiska behandlingar av allvarliga eller livshotande tillstånd som genomförs i USA registreras.

Efter en lite trög start tog registreringarna fart sedan International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE, fattade beslutet att från och med 2005 endast

rade kliniska studier egentligen är spökskrivna av läkemedelsföretagens personal eller av särskilda skrivbyråer på deras uppdrag.

I en intervju i Lakartidningen.se tidigare i år [1], berättar Richard Bergström, vd för Läkemedelsindustriföreningen, LIF, att spökskrivandet också är en etablerad arbetsmetod hos läkemedelsföretagen.

Men att företagen använder det informationsövertag som spökskrivandet skapar för att manipulera originaldata och gömma undan obehagliga fakta, som i fallet med Merck & Co och deras smärtläkemedel Vioxx (rofecoxib), är mera svårsmält för både Läkemedelsverket och SBU.

– I fallet med rofecoxib förstår jag inte hur man kunde göra en sådan sak, säger Björn Beermann.

– Författarna till en veten-

skaplig artikel har ett väldigt ansvar att de ska ha satt sig in i materialet och sett originaldata innan de skriver på, men det har de uppenbarligen inte gjort, fortsätter han.

Och ett sådant agerande är svårt att komma åt.

»Efter att ha läst det som har publicerats i år om detta blir man ju lite nervös.«

Måns Rosén

ju snudd på bedrägeri, säger Måns Rosén på SBU.

Hur ska en enskild kliniker kunna få någon rättsida i denna djungel av manipulation, utbytta effektparametrar och undagömda studier? Hur ska en läkare kunna bedöma nyttan och riskerna med ett läkemedel utifrån de studier som publiceras i de vetenskapliga tidskrifterna eller presenteras av läkemedelsföretagens konsulenter?

– Det är väldigt svårt för en

enskild läkare att se hur effekt- och biverkningsprofilen verkligen ser ut för ett läkemedel, säger Björn Beermann.

Hans råd är att alltid läsa det europeiska läkemedelsverket EMEAs dokument European Public Assessment Report, EPAR, som görs för alla centralt godkända läkemedel och som går att ladda ned från deras webbplats. På samma sätt bör de monografier som Läkemedelsverket själva ger



Måns Rosén

ut om de medel de godkänner användas i värderingen.

– Dessa dokument ger en objektiv och bra information om de studier som finns, både publicerade och opublicerade, säger han.

– Att bara titta på Fass-text och publicerade artiklar kan ge en bild som är snedvriden. Man kan få en överdriven tro på effektstorleken och man kan få en uppfattning att läkemedlen har färre risker än de i själva verket har, säger han.

Fredrik Hedlund
frilansjournalist

1. <http://www.lakartidningen.se/engine.php?articleId=10118>

Läs mer på [lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se):

Läkemedelsföretag redovisar ekonomiska relationer – men bara i USA

Läkemedelsföretagens ekonomiska relationer med vissa läkare har i USA lett till krav på lagstiftning som tvingar företagen att offentliggöra alla sina ekonomiska ersättningar till

enskilda läkare. Nyligen tvärände flera företag och meddelade att de frivilligt kommer att följa lagförslaget. Men i Sverige finns inga sådana planer.

<http://www.lakartidningen.se/07engine.php?articleId=10567>

verklighet nästa år

I många publicerade kliniska läkemedelsstudier anges i dag ett id-nummer till registret ClinicalTrials.gov, som här, NCT00147719. Gå till webbplatsen www.clinicaltrials.gov, klicka på »Search for Clinical Trials« och skriv in numret i sökrutan och tryck på »Search«. Registerposten för studien innehåller bland annat primärt och sekundära effektmått som kan jämföras med vad som står i den publicerade studien.

publicera studier som registrerats i ett offentligt register.

Registret är fritt tillgängligt och sökbar via nätet för vem som helst, och numera finns det ofta en hänvisning i publicerade studier till ett unikt id-

nummer så att det ska gå lätt att leta upp studien i registret.

Sedan 2004 driver det europeiska läkemedelsverket EMEA registret EudraCT på uppdrag av EU-kommissio-

nen. EMEA ställer krav på att europeiska kliniska studier som ska ligga till grund för läkemedelsgodkännande måste registreras. Men registret är inte öppet för vare sig allmänheten, läkemedelskommittéer

eller instanser som SBU, utan enbart för godkännandemyndigheter inom unionen.

– Det är läkemedelsföretagen som har bromsat öppenheten. De har traditionellt betraktat allt som företagshem-

»Det är läkemedelsföretagen som har bromsat öppenheten. De har traditionellt betraktat allt som företagshemligheter.«

Thomas Lönngren

ligheter, säger Thomas Lönngren, verkställande direktör för EMEA i London.

– Vi vill ju vara så transparenta som möjligt, men vi driver bara registret åt EU-



Thomas Lönngren

kommissionen som äger det, säger han.

Men det verkar som om läkemedelsindustrin nu har vänt.

– Vi tycker att det bara är

bra att de här registren finns och det optimala vore ju om EudraCT öppnades upp och det gick att söka i det också, för då skulle man få med alla läkemedelsstudier. Allt som är offentligt i USA borde ock-

så vara offentligt i Europa, säger Karin Eriksson, forskningsdirektör på Läkemedelsindustriföreningen, LIF.

EU-kommissionen har precis avslutat en allmän förfrågan om vilka data i registret som ska göras offentliga. Kommissionen planerar att fatta sitt beslut med synpunkterna som underlag före årsskiftet och sedan handlar det om teknisk utveckling innan registret ser offentlighetens ljus.

– Vi räknar med att kunna öppna registret i en första version i juni 2009 med sådana data som redan finns i EudraCT, säger Fergus Sweeney, ansvarig för databasen på EMEA i London.

– Sedan planerar vi att släppa en ny version i slutet av 2009 där även en beskrivning av resultaten av studierna ingår, säger han.

När det offentliga registret är färdigt kommer det enligt Fergus Sweeney att innehålla i princip samma information som det amerikanska ClinicalTrials.gov. FH

WMA kräver att kliniska

Nu kräver även World Medical Association, WMA, att alla kliniska studier ska publiceras i en öppen databas. Kravet är en av flera nya skrivningar i Helsingforsdeklarationen som WMA beslutade om vid sitt möte i Sydkorea den 15–18 oktober.

Den nya revisionen, den sjätte sedan Helsingforsdeklarationen upprättades 1964, innebär att tre helt nya paragrafer skrivs in i dokumentet, som anger de grundläggande etiska principerna för medicinsk forskning på människor.

– En sådan här deklaration måste med jämna mellanrum ses över i takt med att förut-sättningarna ändras. Det är också ett sätt att hålla diskussionen levande så att deklarationen inte faller i glömska, säger Läkarförbundets ordförande, Eva Nilsson Bågenholm, som varit ordförande i den grupp som lämnat förslag till nya skrivningar.

En av de nya paragraferna säger att alla kliniska provningar ska registreras i en databas som är öppen för allmänheten. Trots tidigare skepsis från läkemedelsindustrin, som befarat att företagshemligheter ska läcka ut om fas 1-studier offentliggörs, valde generalförsamlingen att anta paragrafen, vars syfte är att skydda deltagarna i kliniska provningar.

– Tanken är att inte fler personer ska utsättas för klinisk provning än vad som är nödvändigt. Vi tror att det blir färre mindre trovärdiga studier om det blir ett villkor att registrera en studie för att få igenom den i en etisk kommitté, säger Eva Nilsson Bågenholm.

Det är i dag inte längre självklart att bara läkare bedriver klinisk forskning. Generalförsamlingen beslutade därför att lägga till en paragraf som slår fast att även om

Vårdval och fortbildning engagerar inför årets

För andra året i rad har det slagits nytt rekord i antal motioner till Läkarförbundets fullmäktige. Hela 73 motioner kommer att behandlas vid fullmäktige i Stockholm den 4–5 december. Vårdvalet, läkares fortbildning och stöd för läkare som förföljs på nätet är några av alla ämnen som engagerar förbundets medlemmar.

Med facit i hand kan man konstatera att beslutet för två år sedan att flytta Läkarförbundets fullmäktige från våren till hösten var en fullträff. Åtminstone om man använder antalet inkomna motioner som mått.

Inför fjolårets fullmäktige inkom 42 motioner, vilket var ett praktiskt nytt rekord. Men i år kommer alltså hela 73 motioner att behandlas. Innan fullmäktige flyttades var ett

normalt antal motioner ca 15. Förklaringen till ökningen är att delföreningarna numera hinner hålla sina årsstämmor innan motionstiden löper ut.

Allra motionsvilligast är precis som förra året Stockholms läkarförening och Sjukhusläkarföreningen, med 22 respektive 15 inlämnade motioner. Stockholms läkarförening yrkar bland annat i en motion att Läkarförbundet ska ta upp en diskussion med SKL om att konkretisera arbetsgivarens ansvar för läkarnas fortbildning. Ofta förutsätts den enskilde läkaren själv delfinansiera sin fortbildning, och enligt föreningen finns exempel på läkare som inte fått fortbildning på flera år. Nu vill man att det skriftligt slås fast ett minsta antal utbildningsdagar per år, samt vem som har betalningsansvaret.

– Vi hoppas att en tydligare skrivning ska öka trycket på arbetsgivaren att ställa upp med konkreta vidareutbildningsåtgärder, förklarar Tomas Flodin, ordförande i Stockholms Läkarförening.



Tomas Flodin

Vårdvalet behandlas i flera motioner. Svenska distriktsläkarföreningen anser att det är olämpligt att olika landsting tillämpar olika ersättnings-system, eftersom det försvårar uppföljningen. Därför vill man att Läkarförbundet ska verka för en oberoende utvärdering av dagens vårdvalsmo-deller. Utvärderingen bör utmynna i en rekommendation om en enhetlig ersättningsmodell som alla sjukvårdshu-

vudmän kan ansluta sig till.

Stockholms läkarförening och Svenska privatläkarföreningen tar i var sin likalydande motion upp utredningsförslaget att införa vårdval i primärvården i hela landet. Om så sker bör Läkarförbundet verka för att valet knyts till enskilda läkare, och inte som i Stockholms vårdvalsmodell till juridiska personer.

Enligt Gunnar Welander, ordförande i Privatläkarföreningen, gynnar det systemet främst stora bolag med rejäla finansiella resurser.

– Vi tycker att det är smartare om man väljer en enskild doktor och inte ett stort vård-bolag som kanske hyr in stafettläkare. För läkaren betyder det att man vet vilka patienter man har och lättare kan anpassa sitt arbete. Det skulle dessutom öka pressen på ar-

studier publiceras i öppen databas

deklarationen primärt är skriven för läkare, uppmanas andra personalgrupper som bedriver klinisk forskning att anta deklarationens riktlinjer.

En tredje ny paragraf behandlar forskning på insamlad vävnad eller data där det inte går att få informerat samtycke, oftast för att personen i fråga har avlidit.

– Den nya paragrafen slår fast att det kan vara tillåtet att forska på sådant material, men det måste alltid godkännas av en etisk kommitté, säger Eva Nilsson Bågenholm.

Villkoren för att använda placebo är en återkommande



Eva Nilsson Bågenholm

fråga på WMAs agenda. Grundprincipen i Helsingforsdeklarationen är att placebo bara får användas när det saknas en etablerad terapi. Annat skulle strida mot principen om att patienten ska garanteras bästa vård. 2002 lades dock en fotnot till med innebörden att placebo även får användas när det handlar om att studera en terapies effektivitet eller säkerhet.

– Framför allt ledamöterna från Sydafrika och de sydamerikanska länderna ville att vi skulle gå tillbaka till den ursprungliga texten. Man är rädda för att bli exploaterade. Nu beslutade vi att lyfta in fotnoten i huvudtexten, samtidigt som en arbetsgrupp tillsattes som mer i detalj ska precisera när det kan vara rimligt att använda placebo.

Ytterligare en omdiskuterad paragraf är den som slår fast att deltagare ska ha rätt till

bästa tillgängliga vård efter avslutad studie. Syftet är att hindra att exempelvis läkemedelsföretag gör studier i u-länder och sedan lämnar deltagarna i sticket. Den förtydligande text som tidigare låg i en fotnot har nu inarbetats i huvudtexten.

Paragrafen har av en del företag tolkats som att de har ansvar för deltagarnas fortsatta vård för resten av livet. Men det är en missuppfattning, säger Eva Nilsson Bågenholm.

– Paragrafen säger bara att innan man påbörjar en studie ska man göra upp hur den fortsatta vården ska ske. I praktiken betyder det att man inte ska göra studier i länder som inte har en fungerande sjukvård.

Michael Lövtrup

michael.lovtrup@lakartidningen.se

Den nya versionen av Helsingforsdeklarationen kommer inom kort att finnas tillgänglig på Läkarförbundets webbplats.

Vård bör hållas utanför Konsumenttjänstlagen

Läkarförbundet motsätter sig att Konsumenttjänstlagen utvidgas till att omfatta hälso- och sjukvårdens tjänster.

I ett remissvar på en promemoria från justitiedepartementet framhåller Läkarförbundet att en tjänst i Konsumenttjänstlagens mening är ett löfte om att prestera ett visst resultat. Men en vårdgivare kan inte alltid hållas ansvarig om en patient inte blir frisk, anser förbundet. Dessutom skulle man få en parallellreglering, då det redan i Hälso- och sjukvårdslagen finns bestämmelser om ersättning för skada som uppstått i samband med sjukvård.

Läkarförbundet befarar också att ett utvidgande av Konsumenttjänstlagen till vårdområdet skulle leda till fler civilrättsliga processer mot enskilda vårdanställda. Även Sveriges Kommuner och Landsting avvisar tanken på att låta offentliga tjänster, däribland offentligt finansierad vård, falla under Konsumenttjänstlagen. Ett skäl är att offentliga tjänster ofta innefattar myndighetsutövning. ■

Sylf-policy för att få unga välja forskning

De ogynnsamma villkoren för att bedriva klinisk forskning i Sverige har enligt Sveriges yngre läkares förening, Sylf, gjort att andelen yngre läkare som väljer att satsa på en forskarkarriär har sjunkit drastiskt. Inför den kommande forskningspropositionen presenterar Sylf därför en fempunktspolicy för att förmå fler unga läkare att välja forskarbanan.

- Förbättra möjligheten att forska inom ramen för en anställning.
- Anpassa löneutvecklingen och öka meritvärdet.
- Förkorta utbildningstiden och inrätta fler forskar-AT- och forskar ST-block.
- Öka basresurserna och ändra fördelningen av ALF-medel.
- Värna sambandet mellan stärkt forskning och bättre sjukvård. ■

Läs mer Hela policyn finns på sylf.se

Antibiotikaresistens oroar WMA

WMA oroas över spridningen av antibiotikaresistens, som man menar har skapat ett globalt problem med allvariga implikationer, såväl hälsomässigt som ekonomiskt. För att begränsa spridningen slog WMAs generalförsamling i ett uttalande fast att antibiotika bara ska skrivas ut av behörig vårdpersonal eller veterinär. ■

fullmäktigemöte

betsgivarna att skapa ett attraktivt system så att man har tillräckligt många doktorer.

Sjukhusläkarföreningen uppmärksammar i en motion att stora pensionsavgångar väntar inom läkarkåren de närmaste åren. För att motverka den läkarbrist som hotar vill föreningen att Läkarförbundet verkar för att läkare över 50 år ska kunna säga nej till sjukhusbunden jour. Genom att minska arbetsbördan för äldre läkare hoppas man att fler ska välja att jobba kvar några år extra.

Överbeläggningen på landets sjukhus är ett tema som känns igen från tidigare år. Göteborgs läkarförening tycker att Läkarförbundet ska driva frågan om en nationell vårdplatsgaranti som kompletterar till vårdgarantin och den akutvårdsgaranti som

diskuteras i politiska kretsar.

Upplands allmänna läkarförening tar i en motion upp behovet av stöd till läkare som råkar ut för förtalskampanjer i media eller på nätet.

– Genom bloggar och hemsidor har det blivit mycket enklare för en enskild att sprida rykten om andra människor. Vi befarar att läkare med sin beslutsmakt är en grupp som kan bli särskilt utsatt. Vi tycker att Läkarförbundet behöver ta tag i detta i tid, säger ordförande Bengt von Zur-Mühlen.

Det finns redan i dag exempel på att läkare blivit uthängda i media och på Internet trots att de blivit friade i HSN, påpekar han. Upp-



Bengt von Zur-Mühlen

lands allmänna läkarförening vill därför att Läkarförbundet undersöker om det med rättsliga medel går att komma åt förtal på Internet och i media. Föreningen menar också att det ska vara frivilligt att förekomma på olika mer eller mindre seriösa »guider« på nätet där läkare läggs ut med namn och omdömen.

– Spontant tycker man att det inte borde vara tillåtet med sådana kataloger, men det är det tydligen. Vi vill att förbundet ska verka för en lagändring som ger en läkare rätt att dra sig ur, säger Bengt von Zur-Mühlen.

Stockholms läkarförening å sin sida vill att Läkarförbundet utreder möjligheten att ge medlemmar juridiskt stöd när patienter stämmer läkare som de anser felbehandlat dem inför civil domstol.

Michael Lövtrup