

Merck & Co:

Fel om oss i Läkartidningen

■ En god journalistisk regel är att om man behandlar ett kontroversiellt ämne ska alla sidor i en diskussion få plats med sina bästa argument. Det finns anledning att fråga sig om man på Läkartidningens redaktion lämnar sådana hänsyn därhän.

I det angrepp som medicinjournalisten Fredrik Hedlund riktar mot Merck & Co i nr 43/2008 (sidorna 2996-3000) av tidningen i artikeln »Kan man lita på kliniska studier?» beskylls Merck & Co för diverse tvivelaktiga beteenden i samband med studier kring Vioxx, men inte med ett ord nämns de omfattande synpunkter och invändningar som Merck & Co har haft i denna diskussion.

Anklagelserna mot Merck & Co i artikeln bygger på skrivelser i JAMA [1-3] och i Annals of Internal Medicine [4] tidigare i år. Såväl Läkartidningen som Fredrik Hedlund är mycket väl medvetna om att Merck & Co kraftfullt och på punkt efter punkt tillbakavisat anklagelserna, men man väljer att helt bortse från våra invändningar i den nu aktuella artikeln och lämnar därmed läsaren med en alltför ensidig och onyanserad bild.

Det är också tyvärr så att

detta är ett mönster för en serie av artiklar riktade mot Merck & Co i Läkartidningen [5, 6]. Det finns med andra ord anledning att ifrågasätta både Läkartidningens objektivitet i denna fråga liksom tidningens förmåga att upprätthålla grundläggande journalistiska och publicistiska principer.

För att vara tydlig: Vi motsätter oss naturligtvis inte att en öppen och kritisk debatt förs om vårt och andra läkemedelsföretags sätt att initiera och redovisa kliniska studier, men vi kräver – om vi blir anklagade för att agera på ett felaktigt sätt – att även våra synpunkter redovisas.

När det gäller sakförhållandena i denna debatt är det tre anklagelser som riktats mot oss:

Spökskrivelser – att företaget skulle ha rekryterat akademiker utanför företaget som anges som författare i artikeln men som hade litet eller inget deltagande i studien eller i att ta fram artikeln. Detta är helt enkelt fel, vilket också bekräftas av några av skribenterna själva.

Manipulation av data – man ska ha sett en överdödlighet

för Vioxx-gruppen i tre studier 2001, men dessa uppgifter ska inte ha rapporterats direkt till FDA. Det rör sig om data från tre studier där man ville undersöka om ett antiinflammatoriskt läkemedel som Vioxx kunde vara till hjälp i prevention och behandling av Alzheimers sjukdom. Starka vetenskapliga bevis stödde slutsatsen att den ökade dödlighet som sågs, då man tog hänsyn till alla typer av dödsfall i de tre studierna, inte utgjorde ett säkerhetsproblem rörande läkemedlet. Merck & Co redovisade dessa data till FDA på ett korrekt och riktigt sätt.

Marknadsföringsstudien – en Vioxx-studie, Advantage, skulle vara en ren marknadsföringsstudie. Advantage var en dubbelblindad, randomiserad, kontrollerad klinisk studie med ett legitimt vetenskapligt syfte – att undersöka den gastrointestinala tolerabiliteten hos Vioxx i jämförelse med naproxen hos patienter med osteoartrit i öppenvården. För första gången deltog även patienter som samtidigt tog aspirin.

Studien var självklart godkänd av både läkemedelsmyndigheter och etiska kommit-

téer. Det var med andra ord inte en så kallad »seeding study«.

Tommy Ringart
informationschef,
Merck Sharp & Dohme
(Sweden) AB

REFERENSER

1. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Editorial: Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence. JAMA. 2008;299:1833-5.
2. Psaty BM, Kronmal RA. Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment: a case study based on documents from rofecoxib litigation. JAMA. 2008;299:1813-7.
3. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. JAMA. 2008;299:1800-12.
4. Hill KP, Ross JS, Egilman DS, Krumholz HM. The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. Ann Intern Med. 2008; 149:251-8.
5. Hedlund F. Merck mörkade uppgifter om överdödlighet i Vioxx-studier. Läkartidningen 2008-04-16. <http://www.lakartidningen.se/07engine.php?articleId=9302>
6. Hedlund F. »Kommersiella syften i kliniska studier bör redovisas«. Läkartidningen. 2008;105:2319. <http://www.lakartidningen.se/07engine.php?articleId=10141>

REPLIK 1:

Förtroendet sitter i betraktarens öga

■ Artikeln som Tommy Ringart kritiserar är inte ett angrepp på Merck & Co utan en genomgång av det, relativt sett, stora antalet artiklar som publicerats under året där oegentligheter i läkemedelsföretagens hantering av sin kliniska forskning presenterats.

Syftet med genomgången är inte att diskutera skuldfrågan i enskilda fall utan att redovisa hur de publicerade uppgifterna sammantaget har påverkat uppfattningen

kring företagssponsrad forskning hos ett antal svenska experter samt svara på frågan hur man som enskild kliniker ska hantera resultat i kliniska studier i ljuset av dessa uppgifter.

Merck & Co förekommer visserligen mer frekvent än andra företag i artikeln, men det beror på att flera artiklar rörande Mercks agerande har publicerats under året. Dessa har tidigare beskrivits separat i Läkartidningen, där Merck

har kunnat kommentera uppgifterna varje gång.

Det Tommy Ringart är upprörd över nu är att företaget inte fick möjlighet att upprepa dessa kommentarer i den aktuella artikeln.

Jag har svårt att förstå den synpunkten. Artikeln i Läkartidningen undersöker vilken övergripande effekt ett antal publiceringar av misstänkta oegentligheter i företags-sponsrad klinisk forskning har haft. Alla utpekade företag har haft möjlighet att kommuni-

cera sin bild och sina eventuella belägg för att den framförda misstanken inte är korrekt.

När det gäller Merck & Co har de dessutom haft möjligheten att kommunicera direkt till Läkartidningens läsare vid flera tillfällen under året. Den känsla av sänkt trovärdighet för företagssponsrade kliniska studier som de intervjuade experterna ger uttryck för i artikeln är en totaleffekt av både publiceringarna och läkemedelsföretagens och and-

ras kommentarer och invändningar.

Anledningen till att Tommy Ringart och Merck & Co upplever att jag, Läkartidningen, och i förlängningen även de intervjuade experterna, bortser ifrån Mercks argument för sin oskuld menar jag främst står att finna i bristen på tyngd och trovärdighet i deras argument.

Det är här inte möjligt att i detalj genomlysas Mercks argumentation, men det går att peka på några uppenbara svagheter i Tommy Ringarts resonemang.

Spökskrivner – trots intern dokumentation som tyder på att 16 av 20 Vioxx-artiklar är spökskrivna har Merck inte kunnat visa upp ett enda dokument som motsäger detta. I stället lyfter man fram några anonyma anklagade läkares nekanden som sina bästa bevis.

Manipulation av data – ingen expert som jag har talat med förstår hur Merck kunde gå ifrån en korrekt statistisk

analys som visade en överdödlighet av Vioxx till en mindre lämplig analys som minimerade skillnaderna. Tommy Ringart talar om starka vetenskapliga bevis för att Mercks agerande var riktigt, men ingen utanför Merck tycks förstå hur de menar.

Marknadsföringsstudie – att läkemedelsmyndigheter och etiska kommittéer godkände Advantage-studien bevisar inte på något sätt att Merck inte hade ett annat syfte med studien än vad de redovisade till myndigheterna. De interna dokument som tydligt visar ett marknadsföringssyfte har företaget inte kunnat förklara.

Vem man litar på handlar till sist om vems agerande och argument som man uppfattar som mest trovärdigt. Jag överlåter till läsarna av Läkartidningen att själva ta del av den dokumentation som finns tillgänglig och bilda sig en uppfattning i frågan.

Fredrik Hedlund
medicinjournalist

REPLIK 2:

Inget avsteg från våra journalistiska principer

■ Tommy Ringart tycker att det finns anledning att ifrågasätta Läkartidningens förmåga att upprätthålla grundläggande journalistiska och publicistiska principer i anledning av vår artikel om kliniska studier i nr 43/2008.

Han anser att vi borde låtit Merck & Co bemöta kritik som tidigare riktats mot företaget i bl a JAMA och Annals of Internal Medicine, och som i vår artikel ges som bakgrund till att dessa avslöjanden fått konsekvenser i form av krav på en öppnare redovisning av alla kliniska studier. Det var detta som var det centrala i reportaget.

Jag har inget emot att diskutera journalistiska principer

och metoder och jag vill inte påstå att vi alltid gör rätt. Men i det här fallet tycker jag att Ringart har fel; Merck & Co har tidigare i olika sammanhang, bl a i Läkartidningen, beretts utrymme för att avvisa kritiken som riktats mot företaget.

Jag kan inte se att det bröt mot grundläggande journalistiska principer att inte i detta sammanhang gå in på detta.

Däremot hör det till grundläggande publicistiska principer att, som vi nu gör, låta dem som känner sig förfördelade få komma till tals så långt det är möjligt.

Jonas Hultkvist
chefredaktör,
Läkartidningen

Hyponatremi – en underskattad biverkan av tiazider

■ Det är känt att det råder en betydande underrapportering av läkemedelsbiverkningar. Det gäller även allvarliga biverkningar, t ex de som föranleder sjukhusvård.

Efter en biverkningsanmälan till Läkemedelsverket gällande bendroflumetiazid (Salures) och svår hyponatremi fick jag det sedvanliga tacket för anmälan. Men det stod också hur många tidigare anmälningar som fanns i svenska biverkningsregistret SWEDIS för detta läkemedel och denna biverkning.

Siffrorna gjorde mig betänksam: Sedan 1989 har endast 43 sjukhusvårdade fall rapporterats. För hydroklortiazid som kombinationspreparat eller ensamt fanns 144 fall anmälda [1].

En genomgång av databasen på medicinkliniken, Falu lasarett, visade att vi har sjukhusvårdat 13 patienter med bendroflumetiazidutlöst hyponatremi bara de tre senaste åren. Dessutom fanns ytterligare sex patienter där hydroklortiazid (i fast kombination med annat antihypertensivum) var orsaken.

Och detta är bara vid vårt lasarett. Extrapolerat till Sveriges befolkning blir det över tusen fall på tre år!

Tiaziderna fick en, sannolikt välförtjänt, renässans som blodtrycksmedicin efter publiceringen av ALLHAT-studien 2002 [2], där tiaziden klorotalidon visade goda överlevnadssiffror.

Klorotalidon finns inte registrerat som läkemedel i Sveri-

ge, i stället används mestadels bendroflumetiazid (Salures). Hydroklortiazid (Esidrex) används i mindre utsträckning ensamt, men desto mer i fasta kombinationer med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare.

När nu dessa läkemedel fått en större förskrivning är det extra viktigt att vi följer Läkemedelsverkets anvisningar och rapporterar alla biverkningar »som leder till sjukhus-

vård, eller förlängning därav«.

Bara så kan vi se problemets verkliga storlek, identifiera riskgrupper och kanske tänka ut förebyggande strategier – tätare elektrolytkontroller? Kanske bör man överväga utsättning av tiazider hos patienter med mild till måttlig hyponatremi?

Många kolleger tror att det är tidskrävande att anmäla till Läkemedelsverket, men det vill jag dementera. Skicka episkopia, sätt några kryss på blanketten, skriv biverkningens namn och misstänkt läkemedel – klart!

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Mattias Tejde
överläkare,
medicinska kliniken
Falu lasarett

REFERENS

1. Svenska biverkningsregistret SWEDIS via pers medd Bengt Lindskog, Läkemedelsverket.
2. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288:2981-97.