

Processerna kring Vioxx (rofecoxib) har lett till förnyad publicitet. I två artiklar i JAMA visas att tillverkaren Merck systematiskt använt spökskrivare och att dödlighetsdata manipulerats. Rune Dahlqvist, professor i klinisk farmakologi, och Richard Bergström, VD i LIF, diskuterar läkemedels säkerhet, industrins ansvar, tidskrifternas roll och vilka lärdomar som kan och bör dras.

Kunskap på lerfötter

För att komma till rätta med problemen behövs flera åtgärder: Ökad öppenhet från läkemedelsindustrin, fortsatt goda eller ökade resurser till kritisk granskning av det samlade kunskapsmaterialet, oberoende översikter osv samt att grund- och vidareutbildningen av läkare inskräper det kritiskt vetenskapliga förhållningssättet till information och kunskapssökning.

Vetenskapligt arbete är i grunden ett sanningssökande/kunskapssökande. Hederlighet och noggrannhet och ett kritiskt förhållningssätt genom alla steg i forskningsprocessen, inklusive presentation av metoder, data och deras tolkning, är därmed självklarheter. Eller borde vara det. Detta kan låta banalt eller naivt men är vad allmänheten/patienter/politiker/anslagsgivare/donatorer väntar sig av oss som har förmånen att få arbeta med forskning.

Den biomedicinska forskningen har som sitt huvudsyfte att förbättra förutsättningarna för god hälsa och att verka emot sjukdomar. Även utveckling av nya läkemedel har ju ofta detta syfte även om läkemedelsföretagen självklart

dessutom har att odla sina ägares kommersiella intressen.

När ett nytt läkemedel blir godkänt för användning i Sverige, Europa eller i världen finns fortfarande åtskillig kunskap oupptäckt kring läkemedlet; det torde vara oundvikligt. Sällsynta biverkningar har inte kunnat upptäckas i de begränsade patientmaterial som studerats inför godkännandet, de subgrupper av patienter där medlet gör mest (eller minst) nytta har inte identifierats, klinisk användning/nytta hos patienter med flera samtidiga andra sjukdomar och/eller flera andra samtidiga läkemedel har inte dokumenterats.

Desto angelägnare är det då givetvis att all kunskap som ändå finns om medlet vid godkännandet finns tillgänglig och värderingsbar på ett professionellt sätt. Uppmärksamheten i medierna, inklusive Läkartidningen, om rofecoxib och Merck markerar ett exempel på att så inte alltid är fallet, att dataredovisning undanhålls eller försenas och att »fel namn« anges som för-

Guest Authorship and Ghostwriting in Publications Related to Rofecoxib
A Case Study of Industry Documents From Rofecoxib Litigation

Reporting Mortality Findings in Trials of Rofecoxib for Alzheimer Disease or Cognitive Impairment
A Case Study Based on Documents From Rofecoxib Litigation

Impugning the Integrity of Medical Science
The Adverse Effects of Industry Influence

Rubrikerna till artiklarna i JAMA 16 april 2008.

fattare i den vetenskapliga publikationen.

Helsingforsdeklarationens §27 ställer krav på att all forskning på människa ska publiceras eller på annat sätt göras offentligt tillgänglig. Men fortfarande förekommer i forskningsprotokoll för kliniska prövningar, så som vi får se dem i etikprövningsnämnden, försök till avtal där sponsorn vill ta ställning till om och när och hur resultaten ska publiceras, efter det att man sett hur resultaten blev.

Genom att bryta mot dessa grundläggande forsknings-etiska riktlinjer riskerar man att skapa felaktigheter eller osäkerhet i vår sammanlagda och gemensamma kunskapsdatabas och kan därmed försvåra och försvaga både fortsatt forskning och kliniska bedömningar och beslut.

Selektiv publicering i den vetenskapliga litteraturen av studier som visar fördel för sponsorns produkt jämfört med någon referens är väl känt [1, 2]. Minskat intresse från både sponsor, huvudan-

svarig prövare och tidskrifter kan alla vara bidragande orsak till detta. Att alla prövningar registreras i offentligt tillgängliga databaser innan de sätts igång är (eller blir) i alla fall teoretiskt ett hjälpmedel för att ändå ha möjligheten att se att det finns flera studier än de som jag hittar i PubMed eller än vad produkt-specialisten lägger upp på bordet vid en informations-träff.

Men för den »vanlige kliniker« bör nog budskapet ofta bli att lita mycket mer på myndighetens (Läkemedelsverkets, Europeiska läkemedelsmyndighetens, EMEAs) samlade bedömning – de som har tillgång till både publicerat och opublicerat material om ett nytt läkemedel – än att luta sig mot en eller ett par publicerade artiklar, och särskilt när dessa beskriver industrisponsrade studier.

Även översiktsartiklar och metaanalyser som är industrisponsrade riskerar att ge konklusioner som är mer positiva för ett läkemedel än översikter och metaanalyser



RUNE DAHLQVIST
professor i klinisk farmakologi, Umeå;
redaktör för European Journal of Clinical Pharmacology
rune.dahlqvist@pharm.umu.se

»Gästförfattarskapet sätter ljuset på två skurkar – dels den ofta ansedde akademiske/kliniske expert som är naiv eller fåfäng nog, möjligen girig nog, att bryta det vetenskapliga författarskapets regelverk ... «

skrivna av produktberoende experter [3].

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), ofta kallad Vancouvergruppen, har tydliga riktlinjer för författarskap/medförfattarskap. Avvikelser från detta förekommer förvisso ofta, vad gäller både rent akademisk och industrisponsrad forskning. I en uppmärksammat artikel i JAMA för tio år sedan skickade JAMAs redaktörer ut en enkät till många hundra artikelförfattare i sex stora medicinska tidskrifter [4]. Enkätsvaren angav att »gästförfattare« eller »hedersförfattare« (»honorary author«) kunde förekomma i 19 procent av alla artiklar medan »spökskrivare«, »ghost writers«, verkade föreligga i 11 procent av artiklarna. Det här är självklart brott mot de internationella riktlinjerna för författarskap, och i Merck/Vioxx-fallet syntes även den här typen av oegentlighet [5].

Gästförfattarskapet sätter ljuset på två skurkar – dels den ofta ansedde akademiske/kliniske expert som är naiv eller fåfäng nog, möjligen girig nog, att bryta det vetenskapliga författarskapets regelverk och sätta sitt namn på en studie där hans insats varit obetydlig och där han inte har/har haft full kontroll över data. Dels förstås också den uppdragsgivare, i dessa fall en läkemedelsindustri, som lägger fram detta regelvidriga erbjudande, i syfte att höja status och trovärdighet på sin

studierapport och därmed på dess resultat och på det läkemedel och den behandlingssituation som studien omfattar.

Ökad öppenhet från den internationella läkemedelsindustrins sida för att inte skapa extra medicinska risker, för att inte lura läsare, för att inte sätta sin trovärdighet på spel ytterligare är angeläget.

Fortsatt goda eller ökade professionella resurser till kritisk granskning av det samlade kunskapsmaterialet, oberoende översikter osv (från Läkemedelsverket, EMEA, Cochrane, Statens beredning för medicinsk utvärdering) är likaså angeläget, liksom att vi i grund- och vidareutbildning av läkare inskräpper det kritiskt vetenskapliga förhållningssättet till kunskapssökning och information, inte minst den som kommer från en källa med ett partsintresse.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003;326:1171-3.
2. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008; 358:252-60.
3. Jørgensen AW, Hilden J, Götzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ*. 2006;333:782-5.
4. Flanagan A, Carey LA, Fontanarosa PB, Phillips SG, Pace BP, Lundberg GD, et al. Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. *JAMA*. 1998;280:222-4.
5. 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 litigations. *JAMA*. 2008;299:1800-12.

LÄS MER Se även medicinsk kommentar på *lakartidningen.se* samt i kommande nummer.

Tidskrifterna måste vara ärliga med vem som faktiskt gör jobbet

De medicinska tidskrifterna har en viktig roll i att granska och sprida kunskap. Men de måste vara ärliga med vem som faktiskt gör själva jobbet. Och att erkänna att det finns många duktiga och hederliga medarbetare i läkemedelsindustrin – även om de jobbar för vinstdrivande företag.

Ledaren i JAMA talar om att man måste motverka läkemedelsindustrins »inflytande« på kliniska prövningar med nya mediciner. Jag har själv arbetat med läkemedelsutveckling på globala företag och har hört sådana kommentarer från personer som inte vet hur nya mediciner tas fram. Men JAMAs chefredaktör borde veta att mer än hälften av de kliniska prövningar som genomförs (i Sverige mer än två tredjedelar) inte bara sponsras, utan faktiskt genomförs av kommersiella läkemedelsföretag.

Som Läkartidningens läsare vet är det inte enkelt att ta fram nya läkemedel. Från det att dagspressen rapporterat att »bot mot bröstcancer funnen«, tar det många år, och kostar flera hundra miljoner kronor, att gå från upptäckt till produkt. Och i nästan samtliga fall är det företag som driver och finansierar den kliniska utvecklingen. Statliga finansärer världen över ser det som sin roll att sköta grund- och forskarutbildning samt att finansiera grundforskning och infrastruktur. De kostsamma och

ytterst riskfyllda kliniska prövningarna överlåter man åt den privata marknaden att finansiera.

En klinisk prövning av ett nytt läkemedel är ett stort projekt. Prövarna (som regel kliniskt verksamma läkare) får stöd av ett flertal experter från läkemedelsföretaget, såsom monitorerare, statistiker samt databas- och regulatoriska experter. Prövnarnas delaktighet i planeringen och rapporteringen varierar med erfarenhet och kompetens. De som varit med förut har all möjlighet att påverka utformningen av studien.

Det är också oftast företaget som tar hand om alla ansökningar till etisk kommitté och kontrollmyndighet (i vårt fall Läkemedelsverket). Slutresultatet av en prövning är en slutrapport som skrivs enligt ett globalt fastställt format. En rapport kan vara många parmar lång, och tar man med alla individdata (CRF, case report form, och databaser) kan den lätt fylla en lastbil.

Slutrapporten skickas till läkemedelsmyndigheterna (exempelvis amerikanska läkemedelsverket, FDA, och europeiska läkemedelsmyndigheten, EMEA) som underlag för godkännande av ett nytt läkemedel eller en ny indikation. Dessutom utgör



RICHARD BERGSTRÖM VD, Läkemedelsindustriföreningen richard.bergstrom@lif.se

rapporten grunden för det manuskript som skickas till medicinska tidskrifter. Efter- som det är hård konkurrens om att få vara med i de bästa tidskrifterna gäller det att skriva så bra som möjligt och att ha de mest välkända av proverna som medförfattare.

Min erfarenhet är dock att de som skriver slutrapporten och ett eventuellt manuskript oftast jobbar i industrin. Vi anlitar professionella »medical writers« för detta jobb. Ibland är delar av arbetet utlagat på konsulter (precis som alla andra gör i näringslivet), men det är alltid företaget och författarna som har kontroll över innehållet.

Läkemedelsindustrin och professionen har ett gemensamt

»Att ... hävda att läkemedelsindustrin ska ha mindre 'inflytande' över sina egna kommersiella projekt ter sig både naivt och underligt.«

problem i att belysa och för- svara vårt samarbete inom klinisk forskning. Vi har tydligen varit dåliga på att förklara hur det går till. Den globala läkemedelsindustrin jobbar för att öka insynen i sin verksamhet.

År 2005 antog vi en global policy som säger att alla studier som startas ska anges i ett register (»registry«) och att alla studieresultat ska re-

do visas på Internet vare sig de publiceras eller ej. Vår inter- nationella förening IFPMA har upprättat en sökportal <<http://clinicaltrials.ifpma.org/>> genom vilken man kan hitta studieresultat från alla företag. Den europeiska för- eningen EFPIA har i år infört nya regler för icke-interven- tionsstudier samt långtgä- ende rekommendationer till företagen att uppges alla dona- tioner och all sponsring.

Att mot ovanstående bak- grund hävda att läkemedels- industrin ska ha mindre »in- flytande« över sina egna kom- mersiella projekt ter sig både naivt och underligt. Vad men- nar JAMA? Förväntar man sig att hårt belastade kliniker, som åtminstone i det här lan-

det har allt mindre tid för forskning, ska ta hand om allt fot- och pappersarbete? Eller vill tidningen att staten ska ta över all medicinsk forskning? Nej, det som krävs är att alla vi som jobbar med att hitta nya mediciner blir bättre på att förklara hur det hänger ihop och vem som gör vad.

De medicinska tidskrifterna har en viktig roll i att granska och sprida kunskap. Men de måste vara ärliga med vem som faktiskt gör själva jobbet. Och att erkänna att det finns många duktiga och hederliga medarbetare i läkemedelsin- dustri – även om de jobbar för vinstdrivande företag.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Vill Läkaresällskapet inte se sambandet mellan hälsa och miljö?

■ Läkarförbundet har före- dömligt börjat engagera sig i miljöfrågorna, i första hand klimatförändringarna och ke- mikalier inklusive läkemedel. Anledningen är deras stora effekt på folkhälsan. Som kår bör vi kunna påverka besluts- fattarna att fatta aktiva beslut – och de rätta besluten.

Tyvärr tycks inte Läka- resällskapet ha sett vikten av kårens engagemang när det gäller hälsa och miljö. Man ser inte betydelsen av att kun- skap i dessa frågor förs ut både till läkarkollektivet i sin helhet och till allmänheten.

Läkare för miljön (LfM) har ti- digare ansökt om associering till Läkaresällskapet men ne- kats detta. Motiveringen var att det redan finns en sektion för arbets- och miljömedicin och att föreningens frågor kan handläggas av denna. Vi har dock inte mötts av något intresse för samarbete från sektionens sida.

Vid riksstämman 2007 fick den just offentliggjorda Kli-



Foto: Lars Laursen/Scanpix

Ofrivillig medicinering. Rester av citalopram och propoxifen har hittats i lever från abborre fångad i Riddarfjärden i Stockholm. Läkemedel är fettlösliga och koncentreras 100–200 gånger mer i fiskens lever än i vatten.

mat- och sårbarhetsutred- ningen en mycket undan- skynd plats i stället för det stora symposium som hade varit naturligt. Till 2008 års riksstämman har man tackat nej till det symposium om lä- kemedel och miljö som Lä- karförbundet och LfM plane- rat tillsammans.

Hur tänker Läkaresällska- pet och dess sektioner?

Ingrid Eckerman
vice ordförande, Läkare för miljön
ingrid@eckerman.nu

REPLIK:

Symposium om globala hälsofrågor på årets stämman

■ Det är riktigt att Läkare för miljön tidigare sökt associerat medlemskap 1994 och 1996 men båda gångerna hänvisats till sektionen för arbets- och miljömedicin i dessa frågor. Tråkigt att höra att ni inte upplevt ett reciprok intresse.

De senaste åren har miljö- engagemanget på ett mycket påtagligt sätt vuxit i samhället och i läkarkåren. Vi delar helt era synpunkter att det är vik- tigt att läkarna är kunniga och aktiva i miljö- och hälsofrå- gorna. Roligt också om det le- der till medvind för er för- ening.

När det gäller riksstämman och valet av ämnen och sym- posier får man komma ihåg att är det inte helt lätt att under knappt tre dagar spegla samtliga de utmaningar och framsteg som det medicinska samhället står inför. Riks- stämmodelagationen är brett sammansatt och lägger ned ett omfattande arbete på att prioritera mellan förslagen till programpunkter.

I år inkom 103 symposie- förslag, varav vi har praktisk möjlighet att arrangera 73. Tyvärr medför detta att det är fler än ert föreslagna sympo- sium som måste stå över till en annan gång, trots att ämne och upplägg kan vara mycket intressant i sig.

Slutligen – som en del i det särskilda jubileumsprogram- met vid riksstämman kom- mer vi att fredagen den 28 no- vember arrangera ett särskilt symposium med inbjudna internationella experter som brett ska skildra globala hälsofrågor. Där kommer med säkerhet en del av era hjärte- frågor att beröras.

Peter Aspelin
ordförande

Mats Bauer
VD;

båda Svenska Läkaresällskapet

Nils Conradi
riksstämmans
generalsekreterare