

Kliniske utprøvinger bør roses og slett ikke rises

I kjølvannet av redegjørelsen for den såkalte »Dandy-sagen« har *Tandlægebladet*s juninummer en artikkel hvor professor Erik Dabelsteen er intervjuet. Denne artikkelen, som jeg antar er en objektiv gjengivelse av hva Dabelsteen har sagt, fremsettes det en rekke meninger om at industrielt forsknings-samarbeidet, spesielt anvendt forskning med fokus på kliniske legemiddelutprøvinger, er gjennomgående negativt og et belastet forskningsfelt. Slike meninger fortjener korrigerende kommentarer.

Farmakologisk forskning i dens videste forstand, både på basalt og anvendt nivå, utgjør til sammen hovedtyngden av all medisinsk forskning som pågår i verden i dag. En gren av den anvendte farmakologiske forskning er kliniske utprøvinger (dokumentasjonsstudier), som er nødvendige for å bevise at grunnforskningens funn virkelig kan demonstreres på mennesker, og som er nødvendige for at et nytt legemiddel kan oppnå bruksgodkjenning i de respektive land hvor preparatet skal selges og anvendes. Kliniske legemiddelutprøvinger er derfor av meget stor viktighet for industrien, myndighetene, helsepersonellet, pasientene og til slutt basalforskerne som ikke så rent sjelden for sin selvtilitt rystet i grunnvollene når resultatene foreligger.

I motsetning til store deler av tradisjonell medisin (inkludert odontologien) hvor hovedtyngden av intervensjonsbehandling fortsatt er basert på empiri og »professorale meninger«, har kliniske legemiddelutprøvinger gjennomgått en kvalitetsmessig revolusjon hvor det er utarbeidet retningslinjer for hvordan utprøvingene skal foregå og hvorledes resultatene skal bearbeides og presenteres (ref div FDA Guidelines og EU's GCP regler). Erkjennelsen av at et enkelt forsøk ikke skal opfattes som endelig bevisgivende, har gitt opphav til Cochrane-studiene innenfor klinisk legemiddelbruk som nå ligger til grunn for legemiddelrekommendasjoner i mange land. Legemiddelfirmaene vet at både FDA og EU har eksperter/konsulenter innenfor farmakologi og statistikk som kvalitetskontrollerer innsendt datamateriale. Disse erkjennelser og regelverk for legemiddelutprøvinger er forholdsvis enestående innenfor medisinen og burde for lengst vært innført som grunnlag for terapirekommendasjoner innenfor andre medisinske disipliner.

De aller fleste legemiddelbedrifter holder seg strengt til disse regelverk når det gjelder dokumentasjonsstudier, men unntak kan sees hovedsakelig for to forhold. Det ene gjelder markedsføringsstudier hvor hensikten er å demonstrere at eget preparat er bedre enn konkurrentens. Det andre gjelder for produkter som ikke faller innenfor legemiddellovgivningen herunder munnpleieprodukter. Her er det klare tegn

som viser at firmaenes fagfolk ikke får lov til å utøve den kompetanse de besitter i forhold til markedsføringsavdelingens ønsker. Hva kan dette skyldes? Svaret er like ubehagelig som det er enkelt. I markedsføringen av f.eks. munnpleieprodukter finnes ikke de samme regler for dokumentasjonskrav eller markedsføringsbegrensninger som for registrerte legemidler. Det er dette som kommer så ofte til uttrykk i reklamekampanjene for munnpleiemidler hvor den faglige underbygging finnes like fremtredende som likestillingsmomentet i et Benny Hill show.

Mange firmaer som produserer munnpleiemidler, har i tillegg ikke den samme kompetanse innenfor forskningsmetodikk som store legemiddelfirmaer. Dette gjør at universitetsmiljøer med relevant kompetanse må kontaktes for gjennomføring av større studier. Universitetsforskere er relativt uforberedt når kontrakter skal skrives for forskning på remedier som ikke er lovregulert. Økonomiske forhold og ressursbruk er gjerne godt dekket, mens forhold som gjerne angår forskerne ikke er nevnt. Med slike forhold menes f.eks. ting som »hvem skal ha en merit?« og »hva gjør jeg med negative funn?«, prematur oppdragsterminering og lenger tidsbruk enn avtalt«. Det er slike ting som oftest skaper konflikter ved eksterne forskningsoppdrag. Slike problemer kan effektivt løses ved at de tas med i kontrakten, men svært ofte kvier forskerne for å ta dette opp med oppdragsgiver fordi de ikke har noen tradisjon for dette og fordi det er emosjonelt belastende.

I artikkelen nevner Dabelsteen at utdannelsen av kliniske farmakologer vil avhjelpe samarbeidet mellom forskere og industrien selv. Man kan rette dette ønsket til himmelen, men jeg tror ikke dette vil være noen stor hjelp i praksis. Problemet kan løses på et enklere vis. Jeg vil fremsette påstanden om at de aller fleste medisinske/-odontologiske forskere generelt har et meget stort utdanningsbehov innenfor forskningsmetodikk hvor alle aspekter inkludert klinisk metodelære, profesjonelle holdninger til industrien og kontraktuelle retningslinjer behandles. Den seriøse legemiddelindustri holder selv noen av de aller beste kurser innenfor flere av disse emnene. Dessverre kan disse kursene være meget dyre, noe som gjør det vanskelig for universitetsansatte å oppdatere seg.

Noen universiteter holder kurser i forskningsmetodikk. Disse kan være av svært varierende kvalitet. Mange av disse kursene holdes i regi av samfunnsmedisinske-odontologiske fagmiljøer, med en til tider nesten religiøs politiserende vektlegging av kritiske holdninger til klinisk forsøksvirksomhet som man ellers ville forbinde med tidlig 70-tall. Jeg tror personlig ikke disse kursene med rot i fagkritiske fagmiljøer er til stor hjelp for den vordende forsker. Jeg har selv i løpet av

et middels langt liv vært igjennom en rekke slike kurs innen forsøksmetodikk. Ved nesten hvert avsluttet kurs i slike miljøer er jeg sikkert blitt adskillig mer kritisk, men jeg har ikke lært en tøddel mer om praktisk forsøksdesign.

Det bør være fagfolk som har solid erfaring med kliniske forsøk, som skal holde slike kurs for forskerkandidater. Det finnes noen gode sentra i verden med rot i hospital-/universitetsmiljøer som befatter seg med forskjellige former for klinisk forsøksmetodikk. I tillegg finnes det en meget stor kompetanse innen de større legemiddelfirmaene, spesielt innen regionale hovedkontorer. Denne industrielle kompetanse burde udnyttes adskillig bedre til glede for universitetsforskere. Det er derfor positivt at *Dabelsteen* nevner ønske fra industrien i Danmark om samarbeide på utdanningsområdet.

Men jeg undres på hvorfor man hele tiden skal lage et motsetningsforhold mellom seriøs legemiddelindustri og universitetenes forskningsmiljøer. *Dabelsteen* poengterer at universitetene skal være grunnleggende kritiske, mens legemiddelindustriens oppgave er å hegne om sine interesser. Denne påstand er unektelig interessant sett i lys av at det er legemiddelindustrien som grovt sett driver den innovative utvikling innen farmakologien, og ikke universitetene. At en del ideer kommer fra universitetshold skal ikke benektes, men der forblir de ikke lenge dersom ideen virker brukbar. Grunnen til dette er også svært enkel. Det er i dag stort sett bare legemiddelindustrien som har den økonomiske bærekraft til avansert forskning, når en ser bort fra spesielle transnasjonale programstøttede universitetsmiljøer. Når selvstendige (ikke-industristøttede) universiteter får »avansert« utstyr henger dette ikke sjelden en generasjon etter det som industrien benytter seg av. For universitetsforskere som nyter tillit og får delta intimt i et industrielt frontlinjeprogram, oppleves dette som å titte inn i himmelriket i forhold til sin egen traurige hverdag med gammelt utsyr, liten rekruttering og bortfall av akademisk pionerånd.

Videre påpeker *Dabelsteen* at industrien tilbyr statistisk bearbeidelse, og manuskriptassistanse. Seriøs industri har ofte profesjonelle statistikere med lang erfaring i statistiske analyser etter GCP reglene hvor det er påkrevet at analyse metoder avhengig av data skal bestemmes på forhånd. Den analysen disse kan levere er ofte av en langt bedre kvalitet enn den en vanlig forsker kan prestere. Statistiske fisketurer forekommer nok oftere hos den uskolerte forsker enn hos legemiddelindustrien med definerte kjøreregler.

Noen legemiddelfirmaer tilbyr hjelp til manuskriptutarbeidelse. De aller fleste lar forskeren gjøre dette med egen gjensningsrett etter en definert tidsperiode. *Dabelsteens* gammeldagse kritikk av denne praksis bryter med nye tanker

om hvorledes forfatterskap/garantist av publikasjoner for tiden diskuteres. Manuskriphjelp fra industrien er ikke i seg selv en negativ ting, men kan være det dersom forutsetningene for den brytes. Det anbefales å oppsøke *British Medical Journal's* hjemmeside (www.bmj.com/advice) for en stimulerende orientering om nytenking innenfor ansvar for publikasjoner. At skrivehjelp kan utgjøre en konflikt ved doktorgradsarbeider etter de nåværende regler om selvstendighet er en helt annen diskusjon. Oppdragsforskning etter min mening bør ikke ledes av forskere i utdanningsstilling, men kun av erfarne forskere.

Et spark kommer også til konsulentvirksomhet. Jeg selv har arbeidet som konsulent for legemiddelindustrien i Europa i forbindelse med prosjektplanlegging for nye legemidler og for industriseminarer. Jeg kjenner meg overhodet ikke igjen i *Dabelsteens* avhengighetsbeskrivelse. For de oppdrag jeg har hatt, har jeg hatt absolutt uinnskrenket frihet til meningsytringer og påvirkning. Dette har vært min absolutte forutsetning for oppdraget og har aldri noen gang vært et diskusjonsemne. Selv om jeg sikkert noen ganger av legemiddelindustrien har vært oppfattet som en »enfant terrible« har jeg alltid møtt respekt for mine faglig begrunnede meninger og gledet meg over at disse er blitt fulgt.

Jeg finner det derimot påkrevet å minne *Dabelsteen* om hvorledes tannleger med varierende universitetstilknytting har fungert som sannhetsvitner for diverse dentalfirmaer ved seminarer, regionale møter og årsmøter. Flere og flere tidskrifter ber nå om full åpenhet om direkte eller indirekte økonomisk avhengighet til legemiddelindustrien i forbindelse med publisering av kliniske legemiddelutprøvinger. Dette er et meget klokt trekk som bidrar til å kunne vurdere et publisert arbeid. Det hadde vært uhyre interessant å se hvorledes en lignende åpenhet hadde belyst mulige sammenhenger med klinikere og de utallige »utprøvinger« av f.eks. tannimplantater.

Til slutt sies det at industrisamarbeid bør ligge på grunnforskningsnivå og ikke på anvendt plan. Fremtiden bør vektlegge nøyaktig det motsatte. Klinisk forskning/anvendt forskning er håpløst underprioritert på universitetene. Innen dette feltet er det stor kunnskap å hente både for utøverne og for utvikling av faget klinisk forsøksmetodikk. En underprioritering av dette faget og nedleggelse av kliniske utprøvningsaktivitet på universitetene, vil gi fritt frem for de rene kommersielle kliniske utprøvningsforetak. Dette vil etter min mening ikke være til noen fordel for universitetene som da effektivt tilsidesettes som interaksjonsledd mellom reguleringsmyndigheter og industri. Seriøst faglig, og ikke som nå hovedsakelig økonomisk motivert, samarbeid mellom universiteter og legemiddelindustri bør oppmuntres, gjerne med

utveksling av fagfolk innenfor R & D avdelingene. Faget klinisk forsøksmetodikk i dens videste forstand burde bli et stort og fast kursinnslag i forskerutdannelsen. Først da vil den entreprenørånd som det så ofte tales om ha mulighet til å springe ut i full blomst på universitetene og evt. rettfærdiggjøre alle ideene om patentkontorer etc. som styringskåte folk i administrasjonstillinger gjerne taler om ved festlige anledninger.

Det er mitt ønske at kolleger ikke skal sitte igjen med et negativt bilde av kliniske utprøvinger etter *Tandlægebladets* intervju med *Dabelsteen*. En skal absolutt ikke underslå at klinisk utprøvningsvirksomhet med sitt enorme omfang også dekker brodne mennesker som gjør feil bevisst eller ubevisst. Men kliniske utprøvinger av legemidler gjort etter gjeldende regler representerer noe av det beste innenfor medisinsk forskningstradisjon. Det er derfor stor synd at svært mange nye farmakologiske høykvalitetsstudier aldri blir offentliggjort utenfor registreringsmyndighetenes kontorer av konkurransemessige årsaker. Det hadde bidratt til en generell kvalitetsheving av vitenskapelige publikasjoner.

Lasse Ansgar Skoglund

dr.sci. & cand. odont., professor i farmakologi
Seksjon for Odontologisk Farmakologi og Farmakoterapi,
Universitetet i Oslo, Pb. 1057 Blindern, N-0316 Oslo, Norge
e-mail: lasses@odont.uio.no

Svar

I sit lange innlæg om lægemiddelafprøvning omtaler professor *Lasse Skoglund* et interview af undertegnede bragt i *Tandlægebladet*, dels i anledning af »Dandysagen«, dels i anledning af mit formandskab af Evalueringsgruppen af Forskningsprogrammet »Klinisk farmakologi«. Uden at skulle gå ind i en nærmere debat om kvaliteten eller måske den manglende kvalitet af universiteternes forskerkurser og *Skoglunds* opfattelse af hvordan samarbejde mellem industri og universitetsforskere bedst kommer i stand, er der nogle enkelte ting jeg synes jeg vil fremhæve. 1) Uden lægemiddelindustrien ville en væsentlig del af ny og nødvendig medicin ikke blive udviklet. 2) Da universiteternes basale institutter er ansvarlige for den grundvidenskabelige forskning og uddannelse, der er basis for lægemiddeludvikling, og da der på sygehusene findes de patienter der skal behandles med den nyudviklede medicin, er det nødvendigt at industri og offentlige institutioner samarbejder. 3) Medicinalindustrien er en væsentlig økonomisk faktor, der bidrager til landets eksportindtægter.

Det er indlysende for alle at et tæt samarbejde mellem industri og universitet er ønskeligt, både af hensyn til patientbehandling og af erhvervspolitiske årsager. Dette er bl.a. kommet til udtryk ved at Erhvervsministeriet har givet støtte til en særlig indsats inden for »Klinisk farmakologi«. Konkret betyder det at der i fem år på Finansloven blev afsat 14 mio kr. til øget indsats på forsknings- og uddannelsesområdet. Bevillingerne er brugt til etablering af forskningscentre, der har resulteret i en øget aktivitet og synliggørelse af fagområdet »Klinisk farmakologi«, hvilket har bidraget til en øget rekruttering til specialet og styrket forskningsområdet. Industriens udbytte af centerdannelsen har først og fremmest været knyttet til uddannelsen af kliniske farmakologer og på længere sigt til den kompetenceøgning der er sket ved at tilføre området forskningsmidler. Når man fra Erhvervsministeriets side forsøger at stimulere samarbejdet mellem industri og offentlig forskning, skyldes det bl.a. at forskere inden for det sundhedsvidenskabelige område tidligere kun i ringe grad har tænkt på den industrielle udnyttelse af deres fund. Således er der af universitetsansatte i Danmark tegnet meget få patenter inden for det sundhedsvidenskabelige område. Offentliggørelse af vigtige forskningsresultater der ikke er patenteret, kan vanskeligt udnyttes af industrien, der bliver nødt til at sikre sine rettigheder vha. patenter, da omkostningerne ved udvikling af brugbar og afprøvet medicin er enorme. *Skoglund* påpeger med rette den manglende erfaring, ikke kun med patenttagning, men i nogle tilfælde også i samarbejde mellem industrien, når det gælder klinisk afprøvning. Dette vidner bl.a. »Dandysagen« om, men også andre sager der måske er mindre kendt i offentligheden, bekræfter at der kan opstå problemer i samarbejdet, formentlig pga. »kulturforskellen« samarbejdspartnerne imellem. *Skoglund* har åbenbart personlige erfaringer med dette, hvilket fremgår af at han af industrien bliver opfattet som »enfant terrible«. Hvorfor er det nu nødvendigt at være et »enfant terrible«, når alting fungerer så godt som *Skoglund* ellers giver udtryk for?

I anledning af *Skoglunds* kommentarer om »gammeldags redaktionelle synspunkter« vil jeg til slut gøre *Skoglund* opmærksom på en artikel, som han sikkert med stor glæde kan genlæse: »Academia and industry: Increasingly uneasy bedfellows« (The Lancet 2000; 355 (9215): 1574), hvorfra følgende citat er taget: »Some academics agree to be named as authors for reviews of the efficacy of drugs written by ghost authors from the drug company or, worse, allow their names to be used on papers concerning drug trials done by a company and in which they played little or no part.«

Erik Dabelsteen
professor, dr.odont.