


# Interessekonflikter – en kunnskapsbasert tilnærming

Spørsmål rundt interessekonflikter og habilitet diskuteres både i regjeringsskretser, i forskjellige fagmiljøer og blant publikum. Vurderingene hevdes ofte å være basert på skjønn og følelser. Når det gjelder effekten av interessekonflikter i form av samrøre med farmasøytisk industri, trenger vi ikke å synse – *vi vet*. Nå må vi bruke denne kunnskapen.

 Podkast på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

## Lars Slørdal

[lars.slordal@ntnu.no](mailto:lars.slordal@ntnu.no)

Institutt for laboratoriemedisin,  
barne- og kvinnesykdommer  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
og  
Avdeling for klinisk farmakologi  
St. Olavs hospital

## Anne Elise Eggen

Institutt for samfunnsmedisin  
Universitetet i Tromsø

## Tarjei Rygnestad

Nasjonalt kompetansesenter for sammensatte  
lidelser  
St. Olavs hospital  
og  
Institutt for laboratoriemedisin,  
barne- og kvinnesykdommer  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Kommersielle aktørers investeringer i biomedisinsk forskning er fordoblet i løpet av de siste 30 årene, og utgjør nå mer enn 60 % av det totale finansieringsgrunnlaget (1). Den som betaler spillemannen, påvirker som kjent repertoaret, og den farmasøytiske industris økonomiske dominans har konsekvenser for valg av forskningstema og stu-

## Interessekonflikter

Interessekonflikter defineres som omstendigheter hvor profesjonelle valg som gjelder primærinteresser (f.eks. pasienters helse eller forskningsresultater) påvirkes utilbørlig av sekundærinteresser (f.eks. honorarer) (5). Internasjonalt ser det nå ut til at en avtakende andel akademikere har økonomiske relasjoner til legemiddelindustrien (6). Dette kan bl.a. ha sammenheng med lovendringer for å bringe disse interessekonfliktene opp i dagen (7, 8) og ledende meningsbæreres vedvarende søkelys på problemet (1, 9, 10). Diverse habilitetsdiskusjoner i rikspolitiske fora har i det siste også aktualisert spørsmål i tilknytning til interessekonflikter her i Norge.

I grensesnittet mellom de kliniske og de akademiske miljøene og helseforvaltningen er det en omfattende bruk av eksperter. Disse kan ha økonomiske og faglige bindinger til kommersielle aktører samtidig som deres syn kan bli tillagt stor vekt i regulerings- og implementeringsspørsmål, f.eks. statlige valg av refusjonsberettigede hjelpemidler, medisiner og tjenester, retninglinjer for medisinsk behandling og innkjøp til offentlige institusjoner. I Blåseptnemnda i Statens legemiddelverk har

milliarder skatte kroner. Nemndsmedlemmenes interessekonfliktkjemaer er offentlig tilgjengelige (11).

Det har hittil vært få tilløp til åpen debatt om prinsipper og praksis vedrørende interessekonflikter og habilitet i vårt eget fagmiljø. En uheldig følge av dette er at habilitetsspørsmål både ignoreres og individualiseres: Spørsmål om interessekonflikter fremkommer tilfeldig, og felles forståelse av habilitetsgrenser forblir uavklart inntil spørsmålet fremmes i konkrete situasjoner. Løsningen gjøres til et personlig anliggende i den betydning at inhabilitet i praksis forutsetter at vedkommende selv erklærer seg inhabil. Kritiske røster møter ofte argumenter om at industrien a priori er en sentral samarbeidspartner og at «alle» med kompetanse til å gjøre de tunge faglige vurderingene allerede har industribindinger.

Med en slik virkelighetsoppfatning, som både er diskutabel og udokumentert, er det kort avstand til å fraskrive interessekonflikter særlig betydning. Imidlertid finnes det en betydelig litteratur som viser at interessekonflikter har følger for det vitenskapelige grunnlaget for kliniske beslutninger. Vi skal i det følgende kort presentere noen av de sentrale studiene.

## Interessekonflikter i kliniske studier

I 2003 publiserte Bekelman og medarbeidere en systematisk oversikt over studier av hvordan økonomiske interessekonflikter påvirket biomedisinsk forskning (13). Arbeidet var basert på 37 enkeltpublikasjoner (og åtte kvantitative analyser) utgitt mellom 1980 og 2002. Metaanalysen viste at industrifinansiering økte sjansen for resultater i industrifavor med en oddsratio på 3,60 (95 % KI 2,63–4,91).

Senere samme år publiserte Lexchin og medarbeidere en systematisk oversikt om finansieringskildens mulige påvirkning av forskningsresultatene. Arbeidet var basert på 30 enkeltpublikasjoner (og 16 kvantitative analyser) som favnet alle språk og et lengre tidsrom (1966–2002) enn Bekelman og medarbeideres oversikt, men hvor datagrunnlaget overlappet i betydelig grad (14).

«Interessekonfliktkjemaet til International Committee of Medical Journal Editors, som brukes av bl.a. Tidsskriftet, har et hensiktsmessig format for rapportering av interessekonflikter også utenfor tidsskriftssfæren»

diers utforming samt for analyse, tolking og publisering av data (2, 3). Dette kan påvirke både medisinsk praksis og det gjensidige tillitsforholdet som pasienter, klinikere, forskere og samfunnet for øvrig er avhengig av (4). Sentralt i mange av disse interaksjonene står interessekonfliktene.

det i en årrekke pågått en krevende og i all hovedsak intern debatt om habilitetsgrenser for nemndsmedlemmer og kliniske eksperter overfor kommersielle aktører (11, 12). Nemndas oppgave er å kvalitetssikre refusjonsordningen for legemidler, som nå utløser årlige kostnader i størrelsesorden 9



Illustrasjon Supernøtt popsløyd

Man fant en oddsratio for at finansieringskilden var assosiert med positive resultater for vedkommendes produkt på 4,05 (95 % KI 2,98–5,51).

I 2007 publiserte Sismondo en kvalitativ systematisk oversikt over studier som var kommet til etter de to analysene omtalt over (15). Han identifiserte 19 enkeltstudier fra tidsrommet 2003–06 som vektla sammenhenger mellom finansieringskilde og resultater. Totalt 17 av 19 rapporterte positiv sammenheng mellom industrifinansiering og resultater som favoriserte industrisponsor, mens man i to studier ikke kunne påvise noen slik sammenheng (15).

De tre oversiktsarbeidene (13–15) inkluderte mer enn 40 enkeltstående studier som evaluerer effekten av økonomiske interessekonflikter. Ingen av disse studiene har vist resultater som har slått statistisk signifikant negativt ut for sponsor, noe man ville forventet hvis man observerte tilfeldige hendelser. Resultatene har latt seg reproducere for et bredt utvalg av terapi- og sykdomsgrupper, og metaanalysene (13, 14) viser at effekten er robust og stor.

Andre nyere eksempler som viser betydningen av interessekonflikter inkluderer bl.a. postmenopausal hormonbehandling (16, 17), statiner (18) og glitazoner (19). En studie av relasjonene mellom industrifinansiering og utfall i farmakoøkonomiske evalueringer viste at 95 % av analysene med bindinger til industriaktører favoriserte det undersøkte legemidlet, sammenliknet med 50 % av de uavhengige analysene (20).

### Interessekonflikter i rådgivende fora

Hva skjer utenfor fagtidsskriftene? Her er kunnskapstilfanget mindre og effektene vanskeligere å måle. Legemiddelmyndighetene i USA (FDA) arbeider under et regelverk som kun tillater at inntil 13 % av de

eksterne ekspertene har industrifinansiering (9). En amerikansk studie viser at omtrent halvparten av medlemmene i ekspertpanellene som utformer terapiretningslinjer i USA og Canada har økonomiske interessekonflikter, selv om dette er i strid med anbefalingene fra Institute of Medicine i National Academy of Sciences (21).

Sikkerhetsevalueringen av selektive COX-2-hemmere i regi av FDA viste oss hva som kan skje i slike rådgivende fora: Primo 2005 bestemte et panel av 32 rådgivere med stemmemarginer på 17–15 og 17–13 at produsentene ikke skulle pålegges å trekke rofecoxib (Vioxx) og valdecoxib (Bextra) fra markedet i USA. I ettertid viste det seg at ti av rådgiverne, som stemte 9:1 i produsentenes favør, hadde økonomiske og faglige bindinger til COX-2-produsentene (22). Det var på dette tidspunktet kjent at disse midlene var assosiert med en 2–4 ganger økt forekomst av potensielt livstruende kardiovaskulære bivirkninger.

Redaktøren av Tidsskriftet har i en leder nylig reist spørsmålet om de vurderingene våre egne helsemyndigheter gjorde i 2009 i forbindelse med influensa A(H1N1)-pandemien (23). Journalister i *BMJ* har gravd intensivt i det som skjedde i overnasjonale fora. Etterforskningen har tegnet et bilde av et komplekst samspill hvor WHO, legemiddelmyndigheter og legemiddelindustri holder seg med en felles gruppe eksperter og forestår beslutningsprosesser med verdensomspennende konsekvenser. Ekspertene mottar økonomisk støtte fra de relevante vaksine- og legemiddelprodusentene, som tjener store penger på at rådene blir implementert (24). Bekymring rundt slike prosessers tjenlighet og troverdighet har også nådd norske medier (25).

Trass i mangelen på kvantitative undersøkelser av hvordan bindinger påvirker beslutninger i rådgivende eller regulatoriske fora, er

det ingen grunn til å tro at interessekonfliktene gjør mindre av seg her enn i forskningssammenhenger. Eksempelene med COX-2-hemmerne og influensapandemien tyder heller på at rådgivende organer er steder hvor interessekonflikter bør følges særlig nøye.

### Interessekonfliktens virkningsmekanisme

Hvorfor leder interessekonflikter til slike effekter? Bekelman og medarbeidere har vist at industrifinansiering av kliniske studier i noen grad påvirker metodevalget (13). Lexchin og medarbeider fant også holddepunkter for dette, men understreket at industrifinansierte studier generelt holdt høy kvalitet (14). Sismondo (2) har pekt på flere gjengangere blant faktorer som bidrar til å fordreie forskningsresultatene: Studiedesign (f.eks. uhensiktsmessige sammenlikninger og doser, selekterte studiepopulasjoner, surrogatendepunkter), gjentatte utprøvinger med på forhånd gitte resultater (som forklarer hvorfor det finnes så mange enkeltstudier med legemidler som gjør det skarpt kommersielt), forhold som gjelder tolking og språkføring samt publikasjonsskjevhet.

Alle disse problemene kan også gjenfinnes i industriuavhengige prosjekter, men er i første rekke påvist i industrirelaterte utprøvinger (se Sismondo (2) og Doucet & Sismondo (26) for referanser). De som har studert sammenhenger mellom industrifinansiering og studiekvalitet, har altså ikke funnet holddepunkter for at de industrifavoriserende resultatene kan relateres til enkeltstående og spesifikke metodologiske forhold. Vi vet enda mindre om årsaken til at interessekonflikter gir seg utslag i rådgivende fora. Trolig er det slik at mange av de samme mekanismene – i synergi med en «velvillig innstilling» – gjør seg gjeldende.

## Behandling av interessekonflikter

Rutinemessig og pålitelig rapportering av interessekonflikter synliggjør, men løser ikke nødvendigvis problemet. Litteraturen viser at påvirkningen fra kommersielle aktører består (13–15), trass i åpenhet rundt interessekonfliktene. Det pekes (2, 13–15, 26) på mulige positive effekter av mer rigorøse rutiner for hvordan forskningsresultater presenteres og publiseres samt at kliniske studier må registreres før de gjennomføres. Ikke noe av dette kan påvirke studiedesignen i særlig grad, men en felles rapporteringsstandard kan redusere uheldige effekter som gjelder tolking og presentasjon av funn, og studieregistrering kan motvirke publikasjonsskjøvet (26).

Et tiltak kunne være å gjøre den totale mengde rådata fra kliniske utprøvinger tilgjengelig for flere uavhengige forskergrupper. Problemet med at finansieringskilden i seg selv gir opphav til en systematisk slagside gjenstår, og den forsvinner ikke med rigide krav til rapportering av interessekonflikter, forskningsmetode, registrering og publisering. Dette er bakgrunnen for et forslag om å bygge brannmur mellom forskningen og den farmasøytiske industrien, slik at utprøvningsprosedyrene blir gjennomført på initiativ fra og under full kontroll av uavhengige, offentlig finansierte institutter (10, 27). Det er også foreslått å erstatte dagens patentordninger med et belønningssystem basert på helseeffekter, ikke på salgstall (28). Forslagene virker lite realistiske når de ses i lys av den farmasøytiske industriens dominerende posisjon.

Problemets kjerne ligger i grensesnittet mellom produksjonen av medisinsk viten og markedsføring/salg. Så lenge kommersielle aktører bidrar økonomisk i forsknings- og evalueringssprosessene, vil de også prege den kunnskapen som produseres. Vi må derfor etablere presise, pålitelige og permanente rutiner for rapportering og monitorering av industrirelaterte interessekonflikter, og disse må etterleves. Her er fremdeles mye ugjørt, f.eks. presenterer ikke hjemmesiden til Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten rådsmedlemmenes eventuelle interessekonflikter. Det bør også vurderes om brudd på regelverket skal kunne resultere i sanksjoner, slik det legges opp til i de nye interessekonfliktlovene i USA (7, 8).

Økonomiske og tidsmessige terskler for inhabilitet bør defineres på forhånd. Interessekonfliktskjemaet til International Committee of Medical Journal Editors, som brukes av bl.a. Tidsskriftet, har et hensiktsmessig format for rapportering av interessekonflikter også utenfor tidsskriftssfæren. Skjemaet er f.eks. blitt tatt i bruk av Bivirkningsnemnda (29) i Statens legemiddelverk. Fagpersoner med interessekonflikter overfor legemiddelindustrien bør ekskluderes fra direkte rådgivnings- og evalueringsarbeid med legemiddelrelaterte problemstillinger når offentlig myndighet er oppdragsgiver, noe som er i tråd med Institute of Medicines anbefaling (21).

De som skal evaluere legemiddeleffekter, må kjenne til hvilke effekter finansieringen har på studiens resultater. Det bør videre utvikles vitenskapelig funderte, robuste teknikker for å korrigere for fordreie effekter fra interessekonflikter i bl.a. meta-analyser (30), slik at vi unngår overdrevne forestillinger om legemidlers yteevne.

Interessekonflikter blir lett konfliktskapende. Når diskusjonene først kommer, har de ofte bakgrunn i individspesifikke forhold og kan oppleves som belastende og ubehagelige, både for den som reiser spørsmålet og for den interessekonflikten gjelder. Vi må begynne å behandle disse spørsmålene rasjonelt, ta innover oss det betydelige kunnskapsgrunnlaget som finnes og håndtere interessekonfliktene transparent og konsekvent.

Man skulle tro det er i alles interesse at legemidlers yteevne kartlegges i uavhengige og faglig optimalt gjennomførte studier. Myndighetene og industrien bør derfor snarest mulig enes om tiltak som i størst mulig grad eliminerer interessekonflikter knyttet til vitenskapelig dokumentasjon av legemiddeleffekter. Gevinstene ligger der i form av en høyere faglig standard og økt tillit hos oppdragsgiveren, som i siste instans er oss alle.

### Lars Slørdal (f. 1955)

er professor i farmakologi ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi ved St. Olavs hospital. Han har vært medlem av Blåreseptnemnda fra 2008.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Anne Elise Eggen (f. 1958)

er førsteamanuensis ved Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø. Hun har vært medlem av Blåreseptnemnda i perioden 2004–10 og leder i perioden 2008–10.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Tarjei Rygnestad (f. 1954)

er leder av Den rettsmedisinske kommisjon, overlege ved Nasjonalt kompetansesenter for sammensatte lidelser ved St. Olavs hospital og professor i klinisk farmakologi ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Litteratur

1. Kassirer JP. On the take. How medicine's complicity with big business can endanger your health. New York: Oxford University Press, 2005.
2. Sismondo S. How pharmaceutical industry funding affects trial outcomes: causal structures and responses. *Soc Sci Med* 2008; 66: 1909–14.
3. Bero LA, Rennie D. Influences on the quality of published drug studies. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12: 209–37.
4. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence. *JAMA* 2008; 299: 1833–5.
5. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993; 329: 573–6.
6. Zinner DE, Bolcic-Jankovic D, Clarridge B et al.

Participation of academic scientists in relationships with industry. *Health Aff (Millwood)* 2009; 28: 1814–25.

7. Pew Prescription Project. Pew Charitable Trusts. [www.prescriptionproject.org/sunshine\\_act](http://www.prescriptionproject.org/sunshine_act) [25.2.2012].
8. Steinbrook R, Ross JS. «Transparency reports» on industry payments to physicians and teaching hospitals. *JAMA* 2012; 307: 1029–30.
9. Godlee F. Turning the tide on conflicts of interest. *BMJ* 2011; 343: d5147.
10. Angell M. The truth about the drug companies. How they deceive us and what to do about it. New York: Random House, 2004.
11. Blåreseptnemnda. Statens legemiddelverk. [www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_16445.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16445.aspx) [25.02.2012].
12. Nilsen L. Habilitetsstrid i Blåreseptnemnda. *Dagens Medisin* 19.11.2011. [www.dagensmedisin.no/nyheter/habilitetsstrid-i-blareseptnemnda/](http://www.dagensmedisin.no/nyheter/habilitetsstrid-i-blareseptnemnda/) [25.2.2012].
13. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 454–65.
14. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167–70.
15. Sismondo S. Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. *Contemp Clin Trials* 2008; 29: 109–13.
16. Tatsioni A, Siontis GCM, Ioannidis JPA. Partisan perspectives in the medical literature: a study of high frequency editorialists favoring hormone replacement therapy. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 914–9.
17. Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold «HRT». *PLoS Med* 2010; 7: e1000335.
18. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P et al. Factors associated with findings of published trials of drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med* 2007; 4: e184.
19. Wang AT, McCoy CP, Murad MH et al. Association between industry affiliation and position on cardiovascular risk with rosiglitazone: cross sectional systematic review. *BMJ* 2010; 340: c1344.
20. Garattini L, Koleva D, Casadei G. Modeling in pharmaco-economic studies: funding sources and outcomes. *Int J Technol Assess Health Care* 2010; 26: 330–3.
21. Neuman J, Korenstein D, Ross JS et al. Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: cross sectional study. *BMJ* 2011; 343: d5621.
22. Concerns raised over COX-2 panelists' industry ties. *Scrip* 2005; 3034: 12.
23. Haug C. Hva visste de, og når visste de det? *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 505.
24. Cohen D, Carter P. Conflicts of interest. WHO and the pandemic flu «conspiracies». *BMJ* 2010; 340: c2912.
25. Svendsen SH, Norman MG, Samdal M et al. Ville ikke anbefalt svineinfluensavaksinen til barn i dag. *VG 16.2.2012*. [www.vg.no/helse/artikkel.php?artid=10069570](http://www.vg.no/helse/artikkel.php?artid=10069570) [25.2.2012].
26. Doucet M, Sismondo S. Evaluating solutions to sponsorship bias. *J Med Ethics* 2008; 34: 627–30.
27. Schafer A. Biomedical conflicts of interest: a defence for the sequestration thesis – learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. *J Med Ethics* 2004; 30: 8–24.
28. Hubbard T, Love J. A new trade framework for global healthcare R&D. *PLoS Biol* 2004; 2: E52.
29. Medlemmer av Bivirkningsnemnda. Fungeringsperiode 7.8.2009–7.8.2012. [www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_32544.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_32544.aspx) [25.2.2012].
30. Roseman M, Milette K, Bero LA et al. Reporting of conflicts of interest in meta-analyses of trials of pharmacological treatments. *JAMA* 2011; 305: 1008–17.

Mottatt 24.3. 2012, første revisjon innsendt 23.4. 2012, godkjent 26.4. 2012. Medisinsk redaktør Siri Lunde.