

# Intressekonflikter påverkar den medicinska forskningen i alla led

**Marek Czajkowski**, doktorand, specialist, allmänmedicin, VC Avestahälsan, Avesta; institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet  
 ● marek.czajkowski@regiondalarna.se

**Louise Olsson**, docent, överläkare, Universitetssjukhuset Örebro; Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro (Camtö)

Redan för drygt 100 år sedan uppmärksammade den amerikanske läkaren Torald Sollmann risken med för nära relationer mellan forskare och läkemedelsproducenter. I en ledare publicerad i JAMA år 1917 påpekade han värdet av kompetent och oberoende granskning av studier som sponsrats av läkemedelsindustrin [1].

Händelseutvecklingen kring läkemedlet remdesivir nyligen visar att problemet fortfarande är aktuellt. Remdesivir har använts mot hepatit C och RS-virus sedan ett drygt decennium, men lanserades år 2020 av Gilead Sciences som botemedel mot covid-19. Läkemedlet fick enorm uppmärksamhet i USA som en potentiell »game changer« i kampen mot pandemin, trots att endast studier sponsrade av Gilead fanns tillgängliga. När läkemedlet beställdes för 1 miljard dollar till Europa och godkändes av den amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA) som det första läkemedlet mot sars-cov-2 i USA, påtalades dock brister i tillförlitligheten i det vetenskapliga underlaget [2, 3]. Först när resultat från oberoende studier publicerats kunde indikationen för remdesivir fastställas, dvs endast för riskpatienter och inom 1 vecka efter insjuknande, vilket var långt ifrån de utlovade användningsområdena. Kontroverserna kring den verkliga effekten av läkemedlet lever dock kvar och bidrar fortfarande till skiftande användning av remdesivir världen över.

## Jävsdeklarationer

Det dröjde till år 2010 innan en gemensam jävsdeklaration att användas inför publikation av vetenskapliga artiklar togs fram av International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [4]. Intressekonflikter beskrevs som »omständigheter som skapar risk för att professionella bedömningar eller handlingar avseende ett primärt intresse på ett olämpligt sätt kan påverkas av ett sekundärt intresse« [5]. Författarna förväntades redovisa alla intressekonflikter med kopplingar till sitt manuskript och även de som varit aktuella upp till 36 månader före publiceringsdatum. Målet var en transparent redovisning av intressekonflikter som var enkel för författare och redaktörer att hantera och för läsaren att förstå.

Så sent som 2020 uppdaterade ICMJE sina riktlinjer för jävsdeklarationer och kräver inte längre att författare själva ska bedöma om det föreligger intressekonflikter eller inte. De rekommenderas i stället att rapportera samtliga uppdrag och relationer till företag så att läsarna själva kan avgöra betydelsen av dessa [6]. Men inte heller dessa uppdaterade riktlinjer löser grundproblemet, då det saknas en universell och heltäckande definition av begreppet »intressekonflikter«. Nyligen föreslogs att »en intressekonflikt existerar när ett tidigare, nuvarande eller förväntat intresse skapar en betydande risk att påverka individens bedömning, beslut eller handling vid utförandet av en

specifik uppgift« [7]. I förslaget tillkom således att intressekonflikter kan föreligga även på grund av förväntade framtida intressen. Det är också viktigt att påpeka att ökad transparens med omfattande redogörelser för intressekonflikter inte löser problemet [8]. Även om forskare redovisar alla sina intressekonflikter finns det fortfarande en risk för att dessa intressen påverkar deras forskning. Psykologisk forskning tyder också på att mottagaren av budskapet undervärderar betydelsen av en intressekonflikt, även när de har kännedom om den [9]. Omfattningen av fenomenet intressekonflikter talar också sitt tydliga språk. En nyligen genomförd kartläggning av 1 000 slumpmässigt utvalda artiklar publicerade i medicinska tidskrifter som krävde jävsdeklarationer enligt ICMJE år 2016 visade att förekomst av jäv deklarerades i 23 procent av artiklarna och negerades i 64 procent [10]. 13 procent saknade jävsdeklaration.

Ytterligare en aspekt av jävsdeklarationer är att de inte alltid är kompletta. En systematisk översikt som kartlagt jäv i medicinska artiklar visade att en bristande överensstämmelse mellan jävsdeklarationer och andra källor var mycket vanlig [11]. Den vanligaste icke-deklarerade intressekonflikten gällde mat/dryck, resor och husrum, dvs mindre ekonomiska värden. Det har dock visat sig att även en liten gåva eller till synes obetydlig intressekonflikt kan vara tillräcklig för att påverka ett beteende [12].

Vad gäller direkta värdeöverföringar antogs lagen The Physician Payments Sunshine act i USA år 2010. Därmed infördes krav på att läkemedels- och medicintekniska företag ska rapportera alla ekonomiska överföringar till läkare eller utbildningssjukhus till en särskild »open payments«-databas. De europeiska länderna ligger långt efter USA både vad gäller tillgänglighet och kvalitet på data för motsvarande värdeöverföringar [13-15]. I Sverige finns endast övergripande uppgifter sammanställda av Läkemedelsindustriföreningen (Lif) tillgängliga [16].

## HUVUDBUDSKAP

- Evidensbaserad vård förutsätter opartiska underlag.
- Intressekonflikter är ständigt närvarande i medicinsk forskning, och mycket har gjorts för att de ska redovisas på ett transparent sätt.
- Enbart transparens löser dock inte problemet.
- Studier tyder på att finansiella intressekonflikter i kliniska prövningar påverkar både forskningsfråga, metod, resultat och tolkning.
- Icke-finansiella intressekonflikter kan också finnas, men är mindre studerade.
- Det behövs mer forskning om intressekonflikter, deras konsekvenser och hur de ska hanteras.

## Finansiella och icke-finansiella intressekonflikter

Intressekonflikter förknippas oftast med att forskare har ett personligt ekonomiskt intresse som kan påverka forskningsprocessen, dvs direkt finansiella individuella intressekonflikter (Tabell 1). Intressekonflikter kan även utgöras av indirekta ekonomiska fördelar för individen såsom ökad status eller ekonomiska fördelar för institutionen som forskaren tillhör. Vad gäller vissa icke-finansiella intressekonflikter såsom kulturella, politiska eller ideologiska ställningstaganden pågår det fortfarande en debatt om huruvida också de bör betraktas som relevanta [17-19].

## Intressekonflikter påverkar i alla steg

Val av forskningsfrågor och studiedesign i primärstudier kan påverkas av sponsrande företag, vilket kan medföra en risk att forskningsfrågorna blir mindre relevanta för sjukvården och direkt påverkar vilken evidens som blir tillgänglig [20].

På gruppnivå förefaller även resultaten i studierna att påverkas. En översikt från Cochrane har visat att industrisponsrade kliniska prövningar var mer benägna att rapportera fördelaktiga effekter (riskkvot [RR] 1,3; 95 procents konfidensintervall [95KI] 1,2-1,4) och konklusioner (RR 1,3; 95KI 1,2-1,5) jämfört med icke-industrisponsrade prövningar [21]. Detta fenomen är även känt som »sponsorship bias«. Forskning kring intressekonflikter i systematiska översikter är mindre omfattande än för primärstudier. Systematiska översikter med finansiella intressekonflikter var dock dubbelt benägna (RR 2,0; 95KI 1,3-3,1) att rapportera fördelaktiga konklusioner jämfört med dem utan finansiella intressekonflikter, enligt en metastudie från Cochrane [22].

Samma forskargrupp har också kartlagt finansiella intressekonflikter i bland annat kliniska riktlinjer och funnit att det kan finnas en koppling till fördelaktiga rekommendationer för läkemedel och medicintekniska produkter (RR 1,3; 95 KI 1,1-1,4) [23].

Metaforskaren John Ioannidis har uppmärksammat det stora inflytande som till exempel internationella specialistföreningar har och framfört att framtagandet av kliniska riktlinjer och sjukdomsdefinitioner bör övergå till mer opartiska forskargrupper, inklusive metodologer och patienter [24]. Eftersom svenska kliniska

**TABELL 1.** Förslag till intressen som kan utgöra intressekonflikter

	Individuellt	Institutionellt
● <b>Direkt finansiellt intresse</b>	Finansiell koppling till företag som har intresse av resultaten av forskningen	Finansiella kopplingar mellan institutionen och företag involverade i forskningen
● <b>Indirekt finansiellt intresse</b>	Ökad professionell status i ett företag som är involverat i forskningen	Ökad efterfrågan på institutionens tjänster eller ökad status för institutionen
● <b>Icke-finansiellt intresse</b>	Personliga band eller relationer med ett företag som har intresse av resultaten av forskningen, eller forskarens kulturella, politiska eller ideologiska koppling till ett forskningsämne	Institutionen gynnas av en viss typ av forskning eller resultat eller har en stark ideologisk position som påverkar dess syn på forskning eller resultat

riktlinjer ofta baseras på europeiska riktlinjer är problematiken aktuell även här, även om omfattningen kan variera något. Det belyser vikten av opartiskt framtagna kunskapsunderlag som riktlinjerna kan bygga på.

## Forskning om intressekonflikter

Drygt hälften av all medicinsk forskning [25] och en tredjedel av alla randomiserade prövningar [26] i USA före pandemin var sponsrade av företag som producerar läkemedel eller medicintekniska produkter. Inte bara publiceringstakten av vetenskapliga artiklar ökar, utan företagssponsring av forskning förefaller också bli allt vanligare [25].

Även om redovisning av intressekonflikter i vetenskapliga artiklar långsamt förefaller bli bättre [27] löser det inte alls problemet [28, 29]. Jäv behöver uppmärksammas på alla nivåer i den vetenskapliga processen, från primärstudier till framtagande av riktlinjer, för att minimera risken för bias.

När det gäller att betrakta forskning ur ett fågelperspektiv har därför intressekonflikter en mycket central plats. Vår kunskap om intressekonflikter, deras konsekvenser och hur de ska hanteras är fortfarande begränsad, och ytterligare forskning är angelägen. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2023;120:23013*

## REFERENSER

- Sollmann T. The crucial test of therapeutic evidence. *JAMA*. 1917;LXIX(3):198-9.
- Moynihan R, Macdonald H, Bero L, et al. Commercial influence and covid-19. *BMJ*. 2020;369:m2456.
- Cohen J, Kupferschmidt K. The »very, very bad look« of remdesivir, the first FDA-approved COVID-19 drug. *Science*. 28 okt 2020.
- Drazen JM, Van der Weyden MB, Sahni P, et al. Uniform format for disclosure of competing interests in ICMJE journals. *JAMA*. 2021;303(1):75-6.
- Institute of Medicine; Fields MJ, Lo B (editors). Conflict of interest in medical research, education, and practice. Washington, DC: National Academies Press; 2009.
- Taichman DB, Backus J, Baethge C, et al. A disclosure form for work submitted to medical journals - a proposal from the International Committee of Medical Journal Editors. *Bull World Health Organ*. 2020;98(3):153-4.
- Akl EA, Hakoum M, Khamis A, et al. A framework is proposed for defining, categorizing, and assessing conflicts of interest in health research. *J Clin Epidemiol*. 2022;149:236-43.
- Lexchin J, Fugh-Berman A. A ray of sunshine: transparency in physician-industry relationships is not enough. *J Gen Intern Med*. 2021;36(10):3194-8.
- Cain DM, Banker M. Do conflict of interest disclosures facilitate public trust? *AMA J Ethics*. 2020;22(3):E232-8.
- Grundy Q, Dunn AG, Bourgeois FT, et al. Prevalence of disclosed conflicts of interest in biomedical research and associations with journal impact factors and altmetric scores. *JAMA*. 2018;319(4):408-9.
- Taheri C, Kirubakaran A, Li X, et al. Discrepancies in self-reported financial conflicts of interest disclosures by physicians: a systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(4):e045306.
- Brax H, Fadlallah R, Al-Khaled L, et al. Association between physicians' interaction with pharmaceutical companies and their clinical practices: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175493.
- Ozierski P, Martinon L, Jachiet PA, et al. Accessibility and quality of drug company disclosures of payments to healthcare professionals and organisations in 37 countries: a European policy review. *BMJ Open*. 2021;11(12):e053138.
- Ozierski P, Martinon L, Jachiet PA, et al. Tip of the iceberg? Country- and company-level analysis of drug company payments for research and development in Europe. *Int J Health Policy Manag*. 2022;11(12):2842-59.
- Mulinari S, Martinon L, Jachiet PA, et al. Pharmaceutical industry self-regulation and non-transparency: country and company level analysis of payments to healthcare professionals in seven European countries. *Health Policy*. 2021;125(6):915-22.
- Lif, De forskande läkemedelsföretagen. Sök öppen rapportering av värdeöverföring. <https://www.lif.se/etik/vardeoverforing/?type=OpenValueTransferReports&company=&page=15&sort=-CompanyAsc>
- Grundy Q, Mayes C, Holloway K, et al. Conflict of interest as ethical shorthand: understanding the range and nature of »non-financial conflict of interest« in biomedicine. *J Clin Epidemiol*. Epub 19 dec 2019. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.12.014.
- Bero LA, Grundy Q. Why having a (nonfinancial) interest is not a conflict of interest. *PLoS Biol*. 2016;14(12):e2001221.
- Breimer LH, Nilsson TK, Breimer ME. Declarations of conflict of interest are still inadequate. *Indian J Med Ethics*. 2018;3(3):256-7.
- Fabbri A, Lai A, Grundy Q, et al. The influence of industry sponsorship on the research agenda: a scoping review. *Am J Public Health*. 2018;108(11):e9-16.
- Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, et al. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):MR000033.
- Hansen C, Lundh A, Rasmussen K, et al. Financial conflicts of interest in systematic reviews: associations with results, conclusions, and methodological quality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8(8):MR000047.
- Nejstgaard CH, Bero L, Hróbjartsson A, et al. Conflicts of interest in clinical guidelines, advisory committee reports, opinion pieces, and narrative reviews: associations with recommendations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):MR000040.
- Ioannidis JPA. Professional societies should abstain from authorship of guidelines and disease definition statements. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(10):e004889.
- Tierney WM, Meslin EM, Kroenke K. Industry support of medical research: important opportunity or treacherous pitfall? *J Gen Intern Med*. 2016;31(2):228-33.
- Gresham G, Meinert JL, Gresham AG, et al. Assessment of trends in the design, accrual, and completion of trials registered in Clinicaltrials.gov by sponsor type, 2000-2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2014682.
- Iqbal SA, Wallach JD, Khoury MJ, et al. Reproducible research practices and transparency across the biomedical literature. *PLoS Biol*. 2016;14(1):e1002333.
- Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, et al. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med*. 1998;338(2):101-6.
- 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.

## SUMMARY

### Conflicts of interest are ever present in medical research

Considerable efforts have been undertaken to optimize the disclosures of authors but transparency alone will not solve the problem. Financial conflicts of interest in clinical trials are known to affect the research question, study design, and results as well as the conclusions. Non-financial conflicts of interest are less well studied. As a non-negligible proportion of studies are associated with conflicts of interest, more research in this field is warranted, in particular on the management and consequences of such conflicts.