

VIDENS KAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

data det forhold, at det er vigtigt at foretage en detaljeret registrering af forholdene omkring ERCP-proceduren, at reservere indgrebet til terapi og at sørge for grundig sidemandsoplæring af ERCP-endoskopikere.

Korrespondance: *Mark Berner Hansen*, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling K, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: mbh@dadlnet.dk

Antaget: 26. september 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturnemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

- Freeman ML. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy: a review. *Endoscopy* 1997;29:288-97.
- Pedersen FM, Brandt CJ, Schaffalitzky de Muckadell OB. Choledocholithiasis. *Ugeskr Læger* 1998;160:6526-9.
- Huibrægtse K. Complications of endoscopic sphincterotomy and their prevention. *N Engl J Med* 1996;335:961-3.
- Zinsser E, Hoffmann A, Will U et al. Success and complication rates of diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography – a prospective study. *Z Gastroenterol* 1999;37:707-13.
- Trap R, Adamsen S, Hart-Hansen O et al. Severe and fatal complications after diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective series of claims to insurance covering public hospitals. *Endoscopy* 1999;31:125-30.
- Adamek HE, Albert J, Weitz M et al. A prospective evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected bile duct obstruction. *Gut* 1998; 43:680-3.
- Materne R, van Beers BE, Gigot JF et al. Extrahepatic biliary obstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2000;32:3-9.
- Farrell RJ, Noonan N, Mahmud N et al. Potential impact of magnetic resonance cholangiopancreatography on endoscopic retrograde cholangiopancreatography workload and complication rate in patients referred because of abdominal pain. *Endoscopy* 2001;33:668-75.
- Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K et al. ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy* 2002;34:293-8.
- Mosca S. Is ERCP a procedure for all, the majority, or just a few endoscopist? *Gastrointest Endosc* 2001;54:140-2.
- Haber GB. Prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:100-3.
- Rabenstein T, Schneider HT, Nicklas M et al. Impact of skill and experience of the endoscopist on the outcome of endoscopic sphincterotomy techniques. *Gastrointest Endosc* 1999;50:628-36.
- Froehlich F, Gonvers JJ, Vader JP et al. Appropriateness of gastrointestinal endoscopy: risk of complications. *Endoscopy* 1999;31:684-6.
- Cotton PB. Outcomes of endoscopy procedures: struggling towards definitions. *Gastrointest Endosc* 1994;40:514-8.
- Fleischer DE. Better definition of endoscopic complications and other negative outcomes. *Gastrointest Endosc* 1994;40:511-4.
- Christensen M, Matzen P, Schulze S et al. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:721-31.
- Loperfido S, Angelini G, Benedetti G et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10.
- Elbrønd H, Huniche B, Østergaard L et al. Sphincter Oddi dysfunktion. *Ugeskr Læger* 1989;151:2507-9.
- Christensen M, Rasmussen V, Schulze S et al. Vagal withdrawal during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:96-101.
- Rosenberg J, Overgaard H, Andersen M et al. Double blind randomised controlled trial of effect of metoprolol on myocardial ischaemia during endoscopic cholangiopancreatography. *BMJ* 1996;313(7052):258-261.

Begrænsninger i publikationsrettighederne i industriinitierede kliniske forsøg – sekundærpublikation

Overlæge Peter C. Gøtzsche, afdelingslæge Asbjørn Hróbjartsson, overlæge Helle Krogh Johansen, læge Mette T. Haahr, statistiker Douglas G. Altman & læge An-Wen Chan

H:S Rigshospitalet, Det Nordiske Cochrane Center, Centre for Statistics in Medicine, Oxford, United Kingdom, og Department of Medicine, University of Toronto, Ontario, Canada

Resume

I 22 ud af 44 industriinitierede kliniske forsøgsprotokoller fra 1994-1995 var det anført, at sponsoren enten ejede data eller skulle godkende manuskriptet; yderligere 18 protokoller havde andre begrænsninger. Derudover havde sponsoren adgang til indkommende data i 16 forsøg, og i yderligere 16 forsøg kunne sponsoren standse forsøget når som helst og af en hvilken som helst årsag. Dette fremgik ikke af nogen af publikationerne. Vi fandt lignende begrænsninger i publikationsretten i protokoller fra 2004.

Denne tætte sponsorkontrol over industriinitierede forsøg bør ændres.

Begrænsninger i kliniske forskeres publikationsrettigheder i industriinitierede forsøg er beskrevet [1, 2], men er hidtil blevet belyst i undersøgelser, der hovedsagelig var baseret på de adspurgtes erindringer og holdninger. Derfor kan omfanget have været undervurderet. Vi undersøgte forholdene direkte ved at sammenligne forsøgsprotokoller med de efterfølgende publikationer.

Metoder

Vi inkluderede samtlige 44 industriinitierede, randomiserede forsøg, som blev godkendt i 1994-1995 af De Videnskabssetiske Komitéer for København og Frederiksberg Kommuner, og som resulterede i en efterfølgende publikation [3]. Vi sam-

Tabel 1. Begrænsninger i publikationsrettighederne for kliniske forskere i industriinitierede kliniske forsøgsprotokoller fra 1994-1995 og 2004 og henvisninger til separate publikationsaftaler i 2004 (i ingen af protokollerne fra 1994-1995 blev der henvist til sådanne aftaler).

Begrænsninger	44 forsøg fra 1994-1995 n (%)	44 forsøg fra 2004, n (%)	
		begrænsning i protokollen	separat publikationsaftale
<i>Sponsor ejer data og/eller skal godkende manuskriptet</i>			
Sponsor ejer data, og kun sponsor har ret til at publicere	–	1 (2)	1 (2)
Sponsor ejer data og kan publicere uden at informere forskerne	2 (5)	1 (2)	–
Sponsor kan publicere; udkast sendes til forskerne for gennemgang	–	1 (2)	–
Sponsor ejer data og skal godkende manuskriptet	5 (11)	–	–
Sponsor ejer data og skal gennemgå manuskriptet	1 (2)	9 (20)	3 (7)
Sponsor ejer data	1 (2)	2 (5)	1 (2)
Sponsor skal godkende manuskriptet	13 (30)	13 (30)	2 (5)
Subtotal	22 (50)	27 (61)	7 (16)
<i>Andre begrænsninger</i>			
Sponsor skal gennemgå manuskriptet	12 (27)	8 (18)	2 (5)
Sponsors kommentarer bør tages i betragtning	1 (2)	–	–
Sponsors rettigheder vil blive beskrevet i en kontrakt	–	1 (2)	1 (2)
Forskere kan publicere, men der vil blive udarbejdet en kontrakt	–	2 (5)	2 (5)
Fri publikationsret, men analyse udføres af sponsor	–	1 (2)	–
Manuskriptet udarbejdes i samarbejde med sponsor	2 (5)	–	–
Hvis der opstår uoverensstemmelser, skal begge synspunkter repræsenteres	2 (5)	1 (2)	–
Hvis der opstår uoverensstemmelser, kan begge parter publicere frit efter tre måneder, men sponsors lovlige interesser skal respekteres	1 (2)	–	–
Hvis der opstår uoverensstemmelser, kan begge parter publicere frit efter tre måneder	–	1 (2)	–
Subtotal	18 (41)	14 (32)	5 (11)
<i>Uklart</i>			
Ingen oplysning om godkendelse, gennemgang eller ret til at publicere	3 (7)	1 (2)	1 (2)
Publikationskomite (uklart medlemskab) gennemgår manuskriptet	1 (2)	1 (2)	–
Subtotal	4 (9)	2 (5)	1 (2)
<i>Ingen begrænsninger</i>			
Fri publikationsret uanset forsøgsresultat	–	1 (2)	–

menlignede hele forsøgsprotokollen med hele teksten i publikationen (gennemsnitligt publikationsår 1999) inklusive fodnoter og taksigelser.

Vi vurderede også de første 44 industriinitierede forsøgsprotokoller, som blev godkendt i 2004 af de samme komiteer, for at se om der var sket ændringer i den tiårige periode som følge af nye retningslinjer og etiske krav. I disse nylige protokoller havde vi ikke adgang til alle oplysninger. F.eks. krævede komiteerne, at det ikke var muligt at se, hvem sponsor var. Vi begrænsede os derfor til at undersøge, om forskerne havde fuld adgang til alle forsøgsdata, og forskernes publikationsret. To observatører uddrog data uafhængigt af hinanden for hver protokol og artikel. Den observatør, der vurderede den given protokol, var altid forskellig fra den, der vurderede den tilsvarende artikel. Der var ikke andre former for blinding. Uenighed blev afklaret ved diskussion.

Resultater

Treogfyrre af de 44 forsøg (98%) fra 1994-1995 var sponsoreret af multinationale medicinalfirmaer, og 33 (75%) var multinationale multicenterforsøg. Ifølge protokollerne havde sponsoren løbende adgang til data, efterhånden som de blev indsamlet, i 16 forsøg, f.eks. via interimanalyser og deltagelse i data- og sikkerhedsmonitoreringskomiteer. En sådan adgang

blev kun afsløret i en tilsvarende publiceret artikel. I yderligere 16 protokoller blev det angivet, at sponsoren havde ret til at standse forsøget når som helst og af en hvilken som helst årsag; dette fremgik ikke af nogen af publikationerne. Sponsoren havde derfor potentiel kontrol over et igangværende forsøg i 32 tilfælde (73%).

Begrænsninger i publikationsretten var beskrevet i 40 (91%) af protokollerne fra 1994-1995 (Tabel 1), og i 22 (50%) af protokollerne var det anført, at sponsoren enten ejede data eller skulle godkende manuskriptet eller begge dele. Ingen af disse begrænsninger var nævnt i nogen af publikationerne, og ingen af protokollerne eller publikationerne indeholdt oplysninger om, at forskerne havde adgang til samtlige forsøgsdata, eller at de havde det endelige ansvar for at beslutte, om resultaterne skulle publiceres, uden at sponsorens tilladelse var påkrævet.

Eftersom nogle af forsøgene fra 2004 måske aldrig bliver publiceret, må man have et vist forbehold over for en direkte sammenligning af protokollerne fra 1994-1995 med protokollerne fra 2004. Vi fandt imidlertid lignende begrænsninger i publikationsretten i protokoller fra begge tidsperioder (Tabel 1). Ud af de 44 protokoller fra 2004, henviste man i 13 (30%) til en separat publikationsaftale mellem sponsoren og forskerne, i modsætning til protokollerne fra 1994-1995, hvori der ikke i et eneste tilfælde blev henvist til sådanne aftaler. Ingen af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

disse aftaler var blevet indsendt til de videnskabetiske komitéer, og der var derfor ikke adgang til dem.

Det fremgik af protokollerne fra 1994-1995, at der var mange måder, en sponsor kunne udsætte publicering af et forsøg på. Sponsoren kunne f.eks. stille krav om nye eller gentagne analyser, hvis der var uoverensstemmelse med forskernes analyser, eller kunne anføre, at der ikke var råd til at lave analyserne, eller at analyserne måtte afvente patentbeskyttelse. Eksempler på begrænsninger i publikationsretten i protokollerne fra 2004 kan rekvireres hos forfatterne.

Diskussion

Sponsor havde mulighed for at forhindre publicering i halvdelen af forsøgene og kunne lægge praktiske og retslige hindringer i vejen for publicering af de fleste af de resterende. Undersøgelser af amerikanske medicinske fakulteter har vist, at de ofte er involveret i industrisponsoreret forskning, som ikke overholder tidsskrifternes retningslinjer for design, dataadgang og publikationsrettigheder [4]. Fra ikke mindre end 80% af de medicinske fakulteter angav man at ville tillade aftaler om multicenterforsøg, som gav datarettighederne til sponsoren. Disse resultater stemmer overens med vore fund.

Den Internationale Komité for Medicinske Tidsskriftsredaktører (Vancouver-gruppen) har erklæret, at »forskere ikke bør indgå aftaler, som lægger hindringer i vejen for dataadgang og forskernes muligheder for at udføre uafhængige dataanalyser, udarbejde manuskripter og publicere dem«, og at »redaktørerne kan vælge ikke at behandle en artikel, hvis en sponsor har haft kontrol over forfatterens publikationsrettigheder« [4]. For at fremme gennemsigtigheden bør forsøgspro-

tokoller og publikationsaftaler registreres og gøres offentligt tilgængelige [5, 6]. Og for at undgå, at kliniske forsøg afsluttes i utide på grund af kommercielle interesser, bør data- og sikkerhedsmonitoreringskomitéer være uafhængige, og sponsorer bør ikke have adgang til de indkommende data under forsøgets gang.

Korrespondance: Peter C. Gøtzsche, Det Nordiske Cochrane Center, Afdeling 7112, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: pcg@cochrane.dk
Antaget: 10. april 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in the JAMA 2006;295:1645-6.

Støtte: Dr. Chan modtog økonomisk støtte fra The Rhodes Thrust. Dr. Altman modtager økonomisk støtte fra Cancer Research UK.

Taksigelse: Vi takker de Videnskabetiske Komitéer for København og Frederiksberg Kommuner for at have muliggjort dette studie ved at give adgang til forsøgsprotokollerne og ved at tilbyde administrativ støtte, og vi takker jurist Lisbeth Lundgren for uddrag fra nyere protokoller.

Litteratur

- Schulman KA, Seils DM, Timbie JW et al. A national survey of provisions in clinical-trial agreements between medical schools and industry sponsors. *N Engl J Med* 2002;347:1335-41.
- Mello MM, Clarridge BR, Studdert DM. Academic medical centers' standards for clinical-trial agreements with industry. *N Engl J Med* 2005;352:2202-10.
- Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
- Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. www.icmje.org/ jan. 2006.
- Krleza-Jeric K, Chan A-W, Dickersin K et al. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ* 2005;330:956-8.
- Haug C, Gøtzsche PC, Schroeder TV. Registries and registration of clinical trials. *N Engl J Med* 2005;353:2811-2.

Sarkoidose og ledaffektion

Afdelingslæge Paul Gade Sørensen, overlæge Søren Skjødt & overlæge Karl Marinus Christensen

Sydvestjysk Sygehus Brørup, Medicinsk Afdeling, og
Sydvestjysk Sygehus Grindsted, Røntgenafdelingen

Sarkoidose er en multisystemsygdom af ukendt ætiologi karakteriseret af kronisk inflammation med epiteloideceller-granulomer uden nekrose. Ledaffektion i form af artralgi eller arthritis i de store led forekommer hos op mod 50% af patienterne [1]. Knoglevævet involveres hos 3-13%, typisk med »billetklip« [1, 2]. Sværere destruktionsforekommer sjældent.

Vi præsenterer her en sygehistorie med en midaldrende mand, som pga. uspecifikke knæsmærter fik indsat knæallo-

plastik på et privathospital i udlandet. Efterfølgende viste det sig, at patienten havde sarkoidose som mulig årsag til ledgenerne.

Sygehistorie

En 59-årig entreprenør havde tidligere haft kontakt med et privathospital. Her var han bl.a. blevet opereret for grå stær. I 2002 søgte han ortopædkirurgisk vurdering pga. smerter i højre knæ gennem måneder efter et spring fra et vognglad. Man fandt let ømhed i en ledlinje og havde mistanke om menisklæsion. En røntgenundersøgelse af knæet viste begyndende artrose (Figur 1). Patienten fik en kontroltid mhp. eventuel artroskopi, men meldte afbud pga. bedring. I september 2003 søgte han igen hjælp pga. gener fra højre knæ, og i november blev han på eget initiativ opereret på et tysk ho-