

Miksi lääketiede tarvitsee tutkivaa journalismia?

Katsaus BMJ:n tutkivan toimittajan Deborah Cohenin työhön



Kirjoittanut: Jani Kaaro

Toimittanut: Too Much Medicine (TMM) Symposiumin työryhmä



British Medical Journal on maailman ainoa lääketieteellinen julkaisusarja, jossa tehdään tutkivaa journalismia.

Sen tähtitoimittaja on palkintoja niittänyt Deborah Cohen.

Marraskuussa 2009 suomalainen media raportoi erikoislaatuisesta lääketieteellisestä ongelmasta. Suomi oli vuonna 2005 tilannut kuudella miljoonalla eurolla influenssalääke Tamifluta varautuakseen lintuinfluenssaan. Suuri osa erästä oli jäänyt käyttämättä ja viimeinen päivämäärä lähestyi. Viranomaiset pohtivat, kuinka pitkään lääke säilyttää tehonsa viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Ne, jotka tuntevat Tamiflun tarinan, saattoivat nähdä kysymyksessä lievää ironiaa. Mikä teho, he kysyivät. Tamiflu oli saatu näyttämään tehokkaalta, koska lääkeyhtiö Roche ei antanut kaikkia tuloksia julkisuuteen, ja suostui luovuttamaan ne vasta kun lääkkeen patentti läheni loppuaan [1]. Hallitukset ja heidän lääketieteelliset asiantuntijansa eivät tienneet asiasta, ja lääkettä hamstrattiin miljardien arvosta [2, 3]. Kun Roche lopulta luovutti aineistonsa, Tamiflun vaikutus influenssaan osoittautui vaatimattomaksi [4].

BMJ raportoi vuosia kestäneestä prosessista tiiviisti (esim. [5, 6]), muun muassa uudesta analyysistä otsikolla: "Cochrane-katsaus kyseenalaistaa neuraminiidaasinestäjien vaikuttavuuden" [7]. Cochrane-tutkijat olivat joutuneet käymään samanlaisen taistelun saadakseen valmistajalta GlaxoSmithKlinelta analyysiinsa myös kaiken Tamiflun kilpailijaa, Relenzaa, koskevan tutkimusaineiston. Myös Relenza oli analyysissä mukana.

Tamiflun tarina on hyvä esimerkki siitä, miksi lääketiede tarvitsee tutkivaa journalismia. Lääketeollisuudessa summat

ovat tähtitieteellisiä, ja virheliikkeet maksavat miljoonia. Jos tulokset jonkin lääkkeen osalta näyttävät heikoilta, houkutus voi olla suuri korostaa tulosten myönteisiä puolia ja joskus jopa pimittää epäsuotuisia tuloksia. Media joka raportoi lääketutkimusten tuloksista on useimmiten autuaan tietämätön siitä, miten tuloksiin tosiasiallisesti on päästy. Tietojen kaivaminen vaatii aikaa, ja joskus vaaditaan onnenkantamoisia, ennen kuin toimittajat pääsevät käsiksi salattuihin tietoihin. Tamiflun tapauksessa – ja usein muutoinkin – tutkivien toimittajien on tehtävä yhteistyötä riippumattomien tutkijoiden kanssa, jotka voivat analysoida aineistoa uudelleen.

Keskeinen henkilö Tamiflun epäselvyyksien paljastamisessa oli toimittaja Deborah Cohen [8-11]. *British Medical Journal* (BMJ) on siitä erikoinen tiedesarja, että sillä on ainoana kansainvälisenä lääketieteen sarjana oma tutkivan journalismin osastonsa. Cohen on sen vetäjä, päätutkija ja pääkirjoittaja. Kun BMJ:ssä epäilykset Tamiflusta heräsivät, he eivät hellittäneet. BMJ dokumentoi huolellisesti Cochrane-tutkijoiden pitkän projektin saada Roche ja GSK luovuttamaan koko tutkimusaineistonsa. Kukaan tuskin aavisti, että siihen kuluisi neljä ja puoli vuotta. Lopulta BMJ julkaisi sivuillaan koko massiivisen kirje- ja sähköpostiaineiston, jota tutkijat kävivät lääkeyhtiöiden, WHO:n ja lukuisten viranomaisten kanssa.

Tamiflun lisäksi Cohen on ollut mukana paljastamassa monia muitakin epäselvyyksiä niin lääkeyhtiöiden, viranomaisten kuin akateemisten tutkijoidenkin toiminnassa. BMJ:llä on tutkivaan journalismiin hyvät lähtökohdat. Se on arvostettu tieteellinen julkaisusarja, joten sen tietopyynnöillä on painoarvoa. Lisäksi lehti julkaisee itsekin

alkuperäistutkimuksia, joten sillä on hyvät yhteydet tutkijoihin eri puolilla maailmaa. Lukijan huomio kiinnittyy siihen, kuinka huolella tehtyjä ja seikkaperäisiä BMJ:n tutkivat jutut ovat. Seuraavassa on kooste Cohenin ja BMJ:n tutkivan osaston työstä muutamalta viime vuodelta.

Pihdattu tutkimusaineisto

Yksi Cohenin laaja tutkimus koskee verenohennuslääke dabigatraania [12, 13]. Lääke on ajankohtainen myös Suomessa, sillä kuluvan vuoden alussa sen Kela-korvattavuus parani. Dabigatranin tarina muistuttaa Tamifluta, sillä siinäkin on kyse julkaisemattomasta aineistosta.

Dabigatranin kuuluu uusiin verenohennuslääkkeisiin, joiden tarkoituksena on ehkäistä veritulppia. Ne ovat korvanneet vanhan verenohennuslääkkeen varfariinin. Varfariinin korvaajalle onkin ollut tilausta, sillä vaikka se on pitkään käytetty ja halpa lääke, sillä on yksi haittapuoli: sen määrä verenkierrossa vaatii säännöllistä seuranta. Jos lääkettä on liian vähän, sillä ei ole vaikutusta. Jos sitä on liian paljon, se lisää sisäisten verenvuotojen riskiä. Pahimmillaan varfariinin käyttäjien on käytävä mittauksissa monta kertaa kuukaudessa. Kun dabigatranin siis tuli markkinoille, siitä tuli nopeasti myyntimenestys. Vuonna 2012 sen globaali myynti ylitti miljardin dollarin rajan.

Potilasmäärien kasvaessa dabigatranin käyttäjiltä alettiin raportoida vakavia sisäisiä verenvuotoja ja niihin liittyviä kuolemia. Suuri osa heistä oli vanhuksia. Vanhukset olivat dabigatraania koskevien tutkimusten heikoin lenkki. Vaikka suuri osa dabigatranin käyttäjistä on yli 70-vuotiaita, vanhukset olivat olleet aliedustettuina tutkimuksissa. Lääketutkimuksissa oli siis ehkä jäänyt näkemättä, kohdistuiko vanhuksiin suurempi riski kuin muihin potilasryhmiin.

Mutta tässä ei ollut koko tarina.

Cohen tuli kuvioon onnenkantamoisen kautta. Yhdysvalloissa tuhannet potilaat nostivat kanteen lääkkeen valmistajaa, Boehringer Ingelheimia vastaan. Oikeudenkäynnin aikana yhtiö joutui luovuttamaan tutkimusaineistoa, jota ei tähän mennessä ollut annettu julkisuuteen.

Aineisto osoitti, että dabigatranin määrä veressä heittelehti paljon enemmän kuin yhtiö oli antanut ymmärtää. Lääkettä saattoi olla veressä joskus liian vähän, liian paljon tai mitä tahansa niiden väliltä. Tämä tarkoitti, että lääkkeen käyttö olisi vaatinut seuranta, aivan kuten varfariininkin. Lääkeyhtiölle tämä oli huono uutinen. Kilpaillakseen markkinoilla varfariinin kanssa he tarvitsivat ehdottomasti lääkkeen, joka ei edellyttänyt seuranta.

Cohenin selvitystyö viittaa vahvasti siihen, että Boehringer Ingelheim tiesi ongelmista mutta piti tiedot itsellään voidakseen markkinoida dabigatraania lääkkeenä, joka ei vaadi laboratorioseuranta.

Kaksi vuotta tämän jälkeen oli vuorossa toinen verenohennuslääkkeitä koskeva paljastus [14, 15]. Kyseessä oli lääkeyhtiö Bayerin ja Janssenin kehittämä rivaroksabaani. Markkinoilla siitä tuli nopeasti maailman myydyin verenohennuslääke. Cohen herätti kuitenkin rivaroksabaanista perustellun kysymyksen [15]: kuinka luotettavaa tutkimusnäyttö on, jonka perusteella lääke sai myyntiluvan?

Rivaroksabaani sai myyntiluvan sekä Yhdysvalloissa että Euroopassa vain yhden laajan tutkimuksen perusteella. Tutkimus tunnetaan nimellä ROCKET-AF.

Cohenin tutkimus alkoi yllättävästä tiedosta. ROCKET-AF-tutkimuksessa rivaroksabaania verrattiin varfariiniin. Varfariinia saaneet kävivät säännöllisessä seurannassa, mutta tässä oli ilmennyt ongelma.

Tutkimuksessa käytetty apuväline, jota kutsutaan INR-laitteeksi ja joka mittaa varfariinin tehoa, ei toiminut oikein. Lukemat olivat järjestelmällisesti liian alhaisia, mikä johti siihen, että lääkkeen määrää lisättiin, ja tämä puolestaan lisäsi verenvuotojen vaaraa. Jos verenvuodot lisääntyivät mittausrvirheen vuoksi, se tarkoitti kahta asiaa. Ensinnäkin varfariinia saaneiden potilaiden terveys oli vaarantunut. Toiseksi – koska varfariiniryhmän tulokset olivat mittausrvirheen vuoksi huonompia – se sai vertailulääkkeen, rivaroksabaanin, näyttämään paremmalta kuin se todella oli.

Cohen onnistui osoittamaan, että tutkimuksen tehneellä Janssenilla tiedettiin INR-laitteen olevan epäluotettava. Yhtiö päätti silti jatkaa tutkimusta, eikä paljastanut tietoaan Bayerille eikä Yhdysvaltain lääkeviranomaisille – ennen kuin lääke oli saanut myyntiluvan.

Kun tieto viallisesta INR-laitteesta tuli viranomaisten tietoon, se ei muuttanut heidän kantaansa. Heidän mukaansa virheelliset mittaustulokset eivät vaikuttaneet tuloksiin niin ratkaisevasti, että myyntilupaa pitäisi harkita uudelleen. Monet asiantuntijat olivat jyrkästi eri mieltä. He kommentoivat asiaa sanomalla, että ROCKET-AF-tutkimuksen perusteella on mahdotonta tehdä arviota lääkkeen turvallisuudesta. Monet asiantuntijat ovat vaatineet aineiston riippumatonta analysoimista uudelleen.

Sellaista ei ole tehty vielä.

"Olemme valmistajan puolella, emme potilaan"

Yksi Cohenin eniten huomiota saaneista jutuista tehtiin BMJ:n ja Daily Telegraphin yhteistyönä. Se koski tekoniivelten ja

lääketieteellisten laitteiden heikkoa säätelyä Euroopassa [16]. Siinä toimittajat loivat itselleen valeidentiteetit ja perustivat valeyrityksen, joka valmisti valetekoniveviä.

Taustalla oli euroopanlaajuinen skandaali, jossa lukuisille potilaille oli asennettu laadullisesti ala-arvoisia tekoniiveviä. Nivelistä esimerkiksi irtosi raskasmetalleja, ja uusintaleikkauksia oli jouduttu tekemään valtavasti. Ongelma kosketti myös Suomea.

Toimittajat halusivat kokeilla, kuinka helppoa olisi saada keksitylle tekoniivevälle Euroopan Unionin CE-merkintä. CE-merkintä osoittaa, että tuote täyttää EU:n turvallisuus-, terveys- ja ympäristövaatimukset. Tätä varten Cohen keksi toimittajakollegoineen tekoniivevellen nimeltä Changi TMH, joka "suunniteltiin" paperilla mahdollisimman huonoksi. Se hahmoteltiin juuri niiden ala-arvoisten tekoniivevellen pohjalta, joita kirurgit samaan aikaan poistivat ihmisiltä niistä aiheutuneiden ongelmien vuoksi. Esitteessä jopa mainittiin erikseen, että tekoniivevestä voi mahdollisesti irrota myrkyllisiä määriä raskasmetalleja.

Tutkimus antoi pelottavan kuvan ihmisiin asennettavien lääketieteellisten instrumenttien laadun säätelystä.

Euroopassa toimii eri maissa yhteensä yli 70 sertifiointiorganisaatiota. Toimittajat lähestyivät näistä neljäätoista – esimerkiksi Slovakiassa, Tšekissä ja Turkissa – ja saivat tyrmistykseen havaita, ettei keksitylle tekoniivevälle vaikuttanut olevan mitään vaikeuksia saada CE-merkintää. Erään sertifiointiorganisaation virkailija totesikin toimittajille: "Olemme valmistajan puolella, emme potilaan."

Sertifiointiorganisaatiot itse asiassa kilpailivat asiakkaista, minkä vuoksi he myötäilivät asiakkaiden tarpeita ja toiveita.

Tuberkuloosirokote vailla pohjaa

Cohenin tuorein tutkimus koskee akateemista skandaalia [17]. Siinä osoitetaan, miten Oxfordin yliopiston tutkijat päättivät aloittaa uuden tuberkuloosirokotteen ihmiskokeet Etelä-Afrikassa, vaikka eläinkokeissa ei ollut saatu merkkejä siitä, että rokote tehoaisi. Apinoilla tehtyjen kokeiden tulokset viittasivat päinvastoin siihen, että rokote saattaisi peräti pahentaa tuberkuloosin etenemistä. Rokotetta saaneista kuudesta apinasta kuoli viisi, kontrolliryhmässä vain kaksi kuudesta.

Miten rokotetutkimukselle sitten saatiin lupa? Näyttämällä viranomaisille vain valikoituja tutkimustuloksia. Muut tulokset, kuten apinatutkimusta koskevat, annettiin julkisuuteen – vähin äänin – vasta kun tutkimus eteläafrikkalaisilla lapsilla oli jo hyvässä vauhdissa. Haastatteluista käy

myös ilmi, että rahoittajille tutkijat lupailivat rokotteen olevan hyödyllinen, vaikka he olivat yksityisesti paljon epäileväisempiä. Puutteellisesta näytöstä huolimatta rokotetta annettiin lähes 3000 vauvalle Etelä-Afrikassa.

Lapsilla tehtyjen kokeiden tulokset Etelä-Afrikassa olivat suuri pettymys. Rokote ei suojannut lapsia tuberkuloosilta, joskaan sillä ei onneksi nähty myöskään samoja haittavaikutuksia kuin apinoilla.

Cohenin juttu herättää vakavan kysymyksen: miksi tutkimusta ei pysäytetty ennen kuin se eteni ihmiskokeisiin? Vastaus on monimutkainen ja kiusallinen. Sopivasti valikoiduilla tuloksilla pääsee pitkälle, etenkin kun asiaa ajavat yliopiston suuret ja maineikkaat nimet, joiden vastustamiseen ei kaikilla ole kanttia. Tutkivilla journalisteilla kanttia perusteellisten kysymysten esittämiseen onneksi riittää, varsinkin jos taustaorganisaationa on BMJ.

Viiteluettelo (keskeisimmät viitteet) TMM-työryhmän toimesta

1. Belluz, J., Tug of war for antiviral drugs data. BMJ, 2014. **348**: p. g2227.
2. Abbasi, K., The missing data that cost \$20bn. BMJ, 2014. **348**:g2695.
3. Jack, A., Tamiflu: "a nice little earner". BMJ, 2014. **348**: p. g2524.
4. Heneghan, C.J., et al., Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. Health Technol Assess, 2016. **20**(42): p. 1-242.
5. Krumholz, H.M., Neuraminidase inhibitors for influenza. BMJ, 2014. **348**: p. g2548.
6. Jefferson, T. and P. Doshi, Multisystem failure: the story of anti-influenza drugs. BMJ, 2014. **348**: p. g2263.
7. Torjesen, I., Cochrane review questions effectiveness of neuraminidase inhibitors. BMJ, 2014. **348**: p. g2675.
8. Cohen, D., Roche offers researchers access to all Tamiflu trials. BMJ, 2013. **346**: p. f2157.
9. Cohen, D., Complications: tracking down the data on oseltamivir. BMJ, 2009. **339**: p. b5387.
10. Cohen, D., Questions remain over safety and effectiveness of oseltamivir. BMJ, 2012. **344**: p. e467.
11. Cohen, D., Search for evidence goes on. BMJ, 2012. **344**: p. e458.
12. Cohen, D., Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. BMJ, 2014. **349**: p. g4670.
13. Cohen, D., Concerns over data in key dabigatran trial. BMJ, 2014. **349**: p. g4747.
14. Cohen, D., Manufacturer failed to disclose faulty device in rivaroxaban trial. BMJ, 2016. **354**: p. i5131.
15. Cohen, D., Rivaroxaban: can we trust the evidence? BMJ, 2016. **352**: p. i575.
16. Cohen, D., How a fake hip showed up failings in European device regulation. BMJ, 2012. **345**: p. e7090.
17. Cohen, D., Oxford vaccine study highlights pick and mix approach to preclinical research. BMJ, 2018. **360**: p. j5845.

Lisätiedot:

Too Much Medicine -symposium (www.too-much-medicine.com)

Pääsihteeri, LT Jarno Rutanen
jarno.rutanen@gmail.com