

Zjawisko korupcji w badaniach psychiatrycznych¹

Industry-corrupted psychiatric trials

Jay D. Amsterdam¹, Leemon B. McHenry², Jon N. Jureidini³

¹Depression Research Unit, Department of Psychiatry, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

²Department of Philosophy, California State University, Northridge, California

³Critical and Ethical Mental Health Research Group, Robinson Research Institute, University of Adelaide, Australia

Summary

The goal of this paper is to expose the research misconduct of pharmaceutical industry-sponsored clinical trials via three short case studies of corrupted psychiatric trials that were conducted in the United States. We discuss the common elements that enable the misrepresentation of clinical trial results including ghostwriting for medical journals, the role of key opinion leaders as co-conspirators with the pharmaceutical industry and the complicity of top medical journals in failing to uphold standards of science and peer review. We conclude that the corruption of industry-sponsored clinical trials is one of the major obstacles facing evidence-based medicine.

Słowa kluczowe: leki antydepresyjne, citalopram, badania kliniczne, depresja, ghostwriting, kluczowi liderzy opinii, paroksetyna, wykroczenia w badaniach naukowych, selektywne zgłaszanie

Key words: antidepressants, citalopram, clinical trials, depression, ghostwriting, key opinion leaders, paroxetine, research misconduct, selective reporting

¹ Przep. red.: pierwotna wersja niniejszego artykułu została opublikowana jako: *commentary to Barry Blackwell: Corporate Corruption in the Psychopharmaceutical Industry* (<http://inhn.org/controversies/barry-blackwell-corporate-corruption-in-the-psychopharmaceutical-industry/jay-d-amsterdam-leemon-b-mchenry-and-jon-n-jureidinis-commentary-industry-corrupted-psychiatric-trials.html>)

Wstęp

Była redaktor naczelna „New England Journal of Medicine” Marcia Angell wygłosiła w 2008 roku następujące oświadczenie:

Przez ostatnie dwie dekady przemysł farmaceutyczny uzyskał bezprecedensową kontrolę nad oceną własnych produktów. Firmy farmaceutyczne finansują obecnie większość badań klinicznych dotyczących leków na receptę i istnieją dowody na to, że często naginają sponsorowane wyniki badań tak, aby ich leki prezentowały się jako lepsze i bezpieczniejsze, niż są w rzeczywistości [1].

W niniejszym artykule przedstawiono przegląd badań klinicznych z dziedziny psychiatrii, stanowiących część „piętrzących się dowodów” potwierdzających konkluzję Angell, że ocena działania leków odbywa się w ramach „wadliwego systemu”. Szczególną uwagę zwrócono na trzy konkretne przypadki, które odzwierciedlają skalę, w jakiej przemysł farmaceutyczny korumpuje naukę dla zysku – badania SmithKline Beecham 329 i 352 oraz badania z laboratoriów Forest CIT-MD-18. Uwzględniono kluczowe elementy, które umożliwiają ten proceder w badaniach klinicznych – manipulowanie danymi naukowymi, udział lekarzy wysługujących się sponsorom oraz brak kontroli i równowagi w systemie recenzowania i nadzorowania działalności czasopism.

Ghostwriting i zniekształcenia interpretacji danych w medycynie

Powszechnie wiadomo, że firmy farmaceutyczne ukrywają swoje nielegalne działania promocyjne, wykorzystując do tego celu czasopisma naukowe, które „produkuje” artykuły na zamówienie, a następnie płacą konsultantom akademickim, aby ci się pod nimi podpisali [2, 3]. Przypomina to pranie brudnych pieniędzy. Firmy te są także zaangażowane w „neutralizowanie” lekarzy akademickich, którzy zostali uznani za nielojalnych wobec klientów korporacyjnych, ponieważ ujawnili informacje o nieskutecznych lub niebezpiecznych lekach [4, 5]. Wciąż jednak zjawisko to nie jest do końca rozpoznane, a na rządzące nim mechanizmy nieco światła rzuciły dopiero procesy sądowe.

Firmy farmaceutyczne, by wprowadzić nowy lek na rynek lub nowe oznaczenie leku już zatwierdzonego, w ramach strategii marketingowej zatrudniają firmę public relations i firmę medyczną zajmującą się komunikacją publiczną – jest to ważny etap planowania procesu przygotowania publikacji. Przed rozpoczęciem badań klinicznych firmy organizują posiedzenia rady doradczej z kluczowymi liderami opinii i dyrektorami ds. marketingu. Po zakończeniu badania klinicznego zatrudniony przez firmę medyczną „autor widmo” przygotowuje projekt rękopisu – począwszy od streszczenia po raport końcowy z badania klinicznego – i szuka informacji zwrotnych od sponsora korporacyjnego. To właśnie na tym etapie przygotowywania publikacji często dochodzi do zafałszowania przedstawianych danych z badań, ponieważ „autor widmo” opracowuje i naciąga dane zgodnie z zaleceniami zarządu firmy marketingowej. Następnie weryfikuje kolejne wersje projektu, kontaktując się z „zewnętrznymi autorami” i na-

ukowcami z danej dziedziny przemysłu, aż sponsor korporacyjny będzie zadowolony, a ostateczny projekt rękopisu zgodny z pożądanym „przesłaniem” – wtedy artykuł jest składany przez wyznaczonego przez zarząd firmy autora do czasopisma medycznego do recenzji. Gdy manuskrypt zostaje przedłożony, „autor widmo” znika z grona współautorów lub zostaje wymieniony jako „pomoc redakcyjna” [5].

Kiedy firma farmaceutyczna angażuje „autora widmo” z firmy medycznej, umowa pomiędzy sponsorem a firmą medyczną określa, że rękopis jest własnością intelektualną sponsora. Sponsor jest także właścicielem danych pochodzących z badań klinicznych, które są opisane w pracy. Kiedy rękopis zostaje złożony do publikacji, prawa autorskie są przekazywane przez dział prawny sponsora na rzecz wskazanego głównego autora pracy, ale nie ma wymogu ujawnienia tego dokumentu [6]. W wielu przypadkach, takich jak trzy omówione poniżej raporty, decyzja o tym, kto zostanie uznany za pierwszego „autora” publikacji, zapada na długo po tym, jak praca została już ukończona przez „autora widmo”. Większość nadużyć danych zawartych w artykule przygotowywanym w ramach *ghostwritingu* jest możliwa w związku z własnością danych, ponieważ to sponsor ustala, jakie dane są udostępniane „autorowi widmo” i zewnętrznym, akademickim „autorom”, którzy nigdy nie przeglądają surowych danych i dlatego nie są w stanie określić, czy są one dokładnie raportowane. Żadna z tych krytycznych informacji nie jest też dostępna dla recenzentów z czasopism naukowych. Ponieważ recenzenci są całkowicie nieświadomi celów badań *a priori*, dla których dokonywana jest modyfikacja wyników badań, oraz tego, kto faktycznie napisał artykuł, proces recenzowania jest *ipso facto* błędny i niekompletny.

Ghostwriting jako narzędzie wykorzystywane przez przemysł farmaceutyczny przyczynił się w znaczącym stopniu do „kryzysu wiarygodności” w medycynie akademickiej. Własność i odpowiedzialność intelektualna polegają na tym, że autorzy raportów naukowych są wspólnie odpowiedzialni za opracowanie i przeprowadzenie badań, a także za analizę, opracowanie i opisanie danych. Integralność nauki zależy od zaufania do poszczególnych klinicystów i badaczy oraz od systemu wzajemnej weryfikacji, który jest fundamentem powstawania wiarygodnego zasobu wiedzy. Kiedy jednak lekarze medycyny akademickiej zezwalają, aby ich nazwiska pojawiały się w artykułach tworzonych przez „autorów widmo”, sprzeniewierają się tej elementarnej zasadzie etycznej i stają się współwinni naukowego oszustwa. Niechlubnym przykładem jest Harvard University Master Class in Psychopharmacology. Kilku jej przedstawicieli – „znani wykładowcy światowej klasy” – okazało się przestępcami zamieszkanymi w skandale związane z korupcją medyczną. Pewien naukowiec (psychiatra) twierdzi, że jest „autorem ponad 1000 artykułów naukowych i rozdziałów książek oraz współautorem podręcznika psychofarmakologii” [7]. Wśród wspomnianych artykułów naukowych znajduje się także omawiane w tym tekście badanie paroksetyny 352.

Ghostwriting nie ogranicza się do sporządzenia manuskryptu – stanowi raczej fasadę akademickich badań, która została zaprojektowana przez przemysł jako nad wyraz skuteczne narzędzie do błędnego przedstawienia danych na korzyść badanego leku.

Ogromna większość publikacji napisanych przez „autorów widmo” w medycynie nigdy nie wyjdzie na jaw jako przykład *ghostwritingu*. Do tej pory jedynymi przypadkami, w których *ghostwriting* został ujawniony publicznie, są te, w których

dochodziło do roszczeń o odszkodowania, sporów sądowych, dochodzeń rządowych lub ujawniania informacji od lekarzy, którzy zostali zaproszeni do udziału w projektach *ghostwriting* [8]. Jeśli chodzi o spory sądowe, na światło dzienne wyjdzie tylko kilka wybranych spraw, ponieważ większość z nich zniknie w porozumieniach prawnych. Informacje zwarte w obciążających dokumentach pozostają zastrzeżone, jeżeli prawnicy strony powodowej nie dążą do usunięcia statusu ich poufności.

Kluczowi liderzy opinii jako tajni współpracownicy

Termin „kluczowy lider opinii” (Key opinion-leader – KOL) lub „główny pomysłodawca” został stworzony przez przemysł farmaceutyczny na określenie lekarzy, którzy mają wpływ na praktykę lekarską i sposób postępowania medycznego innych lekarzy [9]. Firmy farmaceutyczne twierdzą, że angażują KOL w proces rozwoju leków, aby uzyskać ocenę ekspertów i informacje zwrotne na temat strategii marketingowej, ale w rzeczywistości ci lekarze – pracownicy akademicy – są starannie sprawdzani przez branżę pod kątem podatności na korzystanie z hojności sponsora. KOL są wysoko płatnymi „ambasadorami produktów” zaangażowanymi w ich promocję [4]. Są lekarze, w tym psychiatry, którzy potrafią oprzeć się takiej pokusie, jednak podstawowy etyczny obowiązek wobec pacjentów jest często naruszany przez to, co David Healy nazywa „ozdobnymi dodatkami do biznesu” [10].

Partnerstwa przemysłowo-akademickie, które wytworzyły zjawisko KOL, wywodzą się z jednego z najbardziej znaczących aktów prawnych w Stanach Zjednoczonych mających wpływ na dziedzinę prawa własności intelektualnej – z ustawy Bayha–Dole’a z 1980 roku [11]. Ustawa Bayha–Dole’a stworzyła jednolitą politykę patentową, która pozwoliła uczelniom zachować prawo własności do wynalazków i odkryć dokonanych w ramach badań finansowanych przez federacje. Motywacją było przyspieszenie procesu komercjalizacji finansowanych przez federacje badań naukowych, tworzenie nowych gałęzi przemysłu i otwarcie nowych rynków z opatentowanych przez uniwersytety wynalazków. Wzrost liczby patentów uniwersyteckich i komercjalizacja badań, które były konsekwencją wprowadzenia ustawy Bayha–Dole’a, początkowo wydawały się strzałem w dziesiątkę, ale wkrótce stało się jasne, że nowe ustawodawstwo miało też negatywne skutki. Uniwersytety, które utraciły finansowanie ze środków rządowych, znalazły nowe źródło przychodów w transferze technologii do przemysłu, ale za cenę proliferacji konfliktów interesów. Najbardziej niepokojącym aspektem tych przemian była jednak większa motywacja do manipulowania wynikami badań na rzecz produktów przemysłu.

W opisanych poniżej przypadkach dotkniętych korupcją badań psychiatrycznych KOL zatrudnieni przez SmithKline Beecham i laboratoria Forest stali się „autorami widmo” artykułów, które pojawiły się w „American Journal of Psychiatry” i „Journal of American Academy of Childhood and Adolescent Psychiatry”. Kilku z tych akademickich liderów było także członkami Speakers’ Bureaus (biura prasowego firmy), zasiadało w radach doradczych i prowadziło sponsorowane przez firmę wykłady w zakresie edukacji medycznej, mające na celu promowanie antydepresantów – selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). To, co funkcjonowało

jako „edukacja medyczna”, było starannie przebraną promocją leków zaprogramowaną przez koncerty medyczne i firmy zajmujące się public relations.

Współdział czasopism medycznych

Czasopisma medyczne stanowią część tego problemu, a nie jego rozwiązanie. Zamiast domagać się rygorystycznego recenzowania zgłaszanych prac i niezależnej analizy danych, redaktorzy periodyków naukowych są zmuszeni publikować artykuły z badań sponsorowanych przez przemysł i rzadko ogłaszają materiały demaskujące badania kliniczne opracowane w ramach *ghostwritingu* [12, 13]. Ponieważ czasopisma medyczne i ich właściciele zależą od dochodów z branży farmaceutycznej, nie dostosowują się do standardów naukowych. Tak więc publikacja „pozytywnych” badań wykazujących bezpieczeństwo i skuteczność leków oznacza więcej reklamy farmaceutycznej i więcej zamówień na przedruki w celu rozpowszechniania artykułów, co dodatkowo zwiększa możliwość sprzedaży. Natomiast „negatywne” badania ujawniające słabą tolerancję na lek lub jego nieskuteczność nie są zbyt dochodowe.

Trzy studia przypadków

Poważne problemy z badaniami klinicznymi sponsorowanymi przez przemysł zostały wykryte w procesie recenzji przedłożonych manuskryptów, które jednak opublikowano mimo negatywnych opinii recenzentów [6]. Zgłoszenia demaskujące badania kliniczne sponsorowane przez przemysł dokonywane przez recenzentów są odrzucane przez redaktorów czasopism, którzy pomijają recenzje, lub przez prawników reprezentujących właścicieli czasopism. Ponadto przemysł farmaceutyczny i sprzętu medycznego manipuluje redaktorami czasopism, posługując się groźbą zniesławienia [13]. Wreszcie nawet kiedy redaktorzy czasopism i ich właściciele, np. Amerykańska Akademia Psychiatrii Dzieci i Młodzieży oraz Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne, stoją w obliczu niekwestionowanych dowodów na oszustwa branżowe opublikowane w periodykach naukowych, odmawiają wycofania publikacji [14]. Jeśli prawdopodobieństwo opublikowania sfałszowanego badania klinicznego napisanego przez „autora widmo”, a sponsorowanego przez firmę, w czasopiśmie medycznym o dużym Impact Factor jest znacznie wyższe niż prawdopodobieństwo ogłoszenia krytycznej dekonstrukcji tego procesu, nie można mówić o zaufaniu do literatury medycznej. W tym kontekście wiele czasopism medycznych, wbrew powszechnej opinii, nie jest wiarygodnym źródłem wiedzy medycznej. Są za to tubą pseudonauki i stają się, zgodnie ze słowami byłego brytyjskiego redaktora czasopisma medycznego Richarda Smitha, „przedłużeniem działu marketingu firm farmaceutycznych” [15].

Udało się zdemaskować kilka artykułów z zakresu badań klinicznych w psychiatrii napisanych przez „autorów widmo”, co z kolei pozwoliło na ujawnienie trzymanyh dotąd w sekrecie sposobów zniekształcania wyników badań i ich błędnego przedstawiania. W dwóch przypadkach udało się tego dokonać na podstawie dokumentów sądowych, co przykuło uwagę mediów. Stanowią one dowód na niedozwolone działania firm farmaceutycznych, które manipulowały danymi dotyczącymi wyników,

aby ułatwić pozarejestryjne stosowanie leków antydepresyjnych SSRI u dzieci i młodzieży. Trzeci artykuł nie zyskał aż tak dużego rozgłosu, a chodzi w nim o badanie sponsorowane przez przemysł, które zostało ujawnione w czasie składania skargi wskazującej na plagiat i wykroczenia badawcze popełnione przez prominentnych akademickich liderów z uniwersytetów medycznych w Stanach Zjednoczonych i kilka zarządów firm farmaceutycznych. W badaniu tym manipulowano danymi na temat wielkości próby i błędnie przedstawiono wyniki odnoszące się do dorosłych z chorobą afektywną dwubiegunową.

Wszystkie trzy zdemaskowane analizy zostały opublikowane w czasopiśmie medycznym, które nie utrzymuje się z przychodów uzyskiwanych z branży farmaceutycznej – „International Journal of Risk & Safety in Medicine” [16–18]. Wcześniej poufne dokumenty branżowe, na których opierają się dwie pierwsze dekonstrukcje zafalszowanych danych, zostały zamieszczone na stronach internetowych Healthy Skepticism i Drug Industry Document Archive (DIDA).

Badanie SmithKline Beecham Paroxetine 329

W badaniu 329 porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paroksetyny i imipraminy z placebo w leczeniu młodzieży z chorobą afektywną jednobiegunową. Protokół z 1993 roku dotyczący badań (z późniejszymi zmianami) określił dwa podstawowe wskaźniki wyników: zmianę globalnego wyniku w skali depresji Hamiltona (HRSD) oraz odsetek osób uzyskujących remisję, ze zmianą wskaźnika HRSD ≤ 8 lub zmniejszonego o $\geq 50\%$. Protokół zdefiniował również sześć wtórnych efektów. W sumie w badaniu wzięło udział 275 osób.

„Autorem widmo” opublikowanego artykułu była Sally K. Laden z Scientific Therapeutics Information, Inc. Sponsorowali go bezpośrednio pracownicy SmithKline Beecham (SKB), a został ogłoszony w lipcu 2001 roku przez „Journal of American Academy of Childhood and Adolescent Psychiatry” (JAACAP) pod autorstwem Keller i wsp. [19, 6]. Jak wykazała dekonstrukcja *post hoc* jego zawartości, prezentowane w nim „pozytywne” wyniki były w istocie błędnym przedstawieniem rzeczywistych negatywnych wyników badań [16]. Dekonstrukcja odbyła się na podstawie ok. 10 000 dokumentów sądowych z pozwu *Beverly Smith vs. SmithKline Beecham*. Keller i wsp. stwierdzili, że paroksetyna była „ogólnie dobrze tolerowana i skuteczna w przypadku poważnej depresji u nastolatków” [19], podczas gdy SKB (SmithKline Beecham) głosiło, że paroksetyna wykazała „niezwykłą skuteczność i bezpieczeństwo” [20]. Artykuł JAACAP stał się jednym z najczęściej cytowanych badań w literaturze medycznej, wspierających stosowanie leków przeciwdepresyjnych SSRI w depresji dzieci i młodzieży [21]. W rzeczywistości, o czym nie wiedzieli czytelnicy JAACAP, badanie SKB 329 było całkowicie negatywne w odniesieniu do wszystkich pierwotnych wyników oznaczonych protokołem, większości wtórnych wyników oznaczonych protokołem, a SKB zatrzymywało klinicznie istotne niepożądane informacje dotyczące zachowań samobójczych i maniакаlnych wywoływanych przez paroksetynę u dzieci i młodzieży.

Wstępna analiza danych wykazała, że nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą przyjmującą paroksetynę a grupą placebo w zakresie dowolnego

z ośmiu podanych w protokole rezultatów [22]. Wyniki były dalece rozczarowujące, toteż ludzie z SKB i osoby wykonujące analizy przeprowadzili dodatkowe, nieplano- wane w protokole analizy *post hoc*, które przyniosły już korzystniejsze rezultaty dla paroksetyny. Nawet wtedy tylko dwa z tych porównań *post hoc* były statystycznie istotne dla paroksetyny w porównaniu z placebo. Już wówczas stworzono wszakże wersję artykułu do publikacji w czasopiśmie „American Medical Association” (JAMA) [23]. Z listy drugorzędowych wyników usunięto cztery z sześciu ujemnych negatywnych wyników, które zostały określone przez protokół, i dodano dwa pozytywne efekty *post hoc*. Tak więc ogólnie cztery z ośmiu negatywnych wyników wyznaczonych przez protokół badania zostały zastąpione przez cztery pozytywne wyniki (choć wiele innych „negatywnych” miar zostało przetestowanych i odrzuconych w międzyczasie) [16].

„Autor widmo” połączył pierwotne i wtórne efekty już w pierwszym projekcie rękopisu, a wszystkie 8 wyników zostało opisanych jako „pierwotne” w sekcji wyników. Jednak w późniejszych wersjach pisemnych pojęcie „podstawowy” zostało zastąpione terminem „wyniki związane z depresją” [24], w związku z czym kolejne wersje donoszą, że paroksetyna była skuteczniejsza niż placebo w przypadku czterech z ośmiu analiz, bez ujawniania, że w oryginalnie zaplanowanym protokole pierwotne i wtórne rezultaty były w rzeczywistości „negatywne” [6].

W lipcu 2000 roku, po odrzuceniu w procesie recenzji przez JAMA [23], skorygowany manuskrypt został przekazany JAACAP, gdzie jeden recenzent poprosił o doprecyzowanie, czy główne wyniki są szczegółowo opisane [25]. Pomimo tej prośby nadal nie ogłoszono dwóch oryginalnych pierwotnych wyników, a „autorzy” nadal potwierdzali skuteczności paroksetyny w oparciu o połączone wyniki. To celowe nakładanie na siebie pierwotnych i wtórnych wyników trwało przez cały proces recenzowania JAACAP, co pozwoliło ukryć oryginalne „negatywne” wyniki pierwotnych analiz i zastąpić je wynikami „pozytywnymi”.

Wreszcie artykuł JAACAP donosił, że: „paroksetyna była ogólnie dobrze tolerowana w tej populacji młodzieży, a większość działań niepożądanych nie była poważna” [19]. W przeciwieństwie do końcowego, niepublikowanego raportu z badań SKB w listopadzie 1998 roku wykazano wystąpienie wielu poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z paroksetyną. Myśli i zachowania samobójcze zostały eufemistycznie nazwane „emocjonalną labilnością” [19, 22]. Ponadto w końcowym raporcie z badań ujawniono trzy kolejne przypadki myśli samobójczych lub samookaleczenia, które nie zostały zgłoszone. Tak więc co najmniej osiem osób zażywających paroksetynę zgłosiło samouszkodzenia lub nasilające się myśli samobójcze w porównaniu z tylko jednym pacjentem z placebo zgłaszającym takie objawy [22].

Wewnętrzne badanie kliniczne SKB w zakresie fazy III z 1998 roku potwierdziło, że badanie 329: „nie wykazało statystycznie istotnej różnicy w porównaniu z placebo w odniesieniu do podstawowej skuteczności” i określono jako cel: „skuteczne zarządzanie rozpowszechnianiem tych danych w celu zminimalizowania ewentualnego negatywnego wpływu na rynek”. W załączonym do wyników liście czytamy: „Jak wiadomo, wyniki badań były rozczarowujące w związku z tym, że nie osiągnęliśmy statystycznie istotnych różnic w głównych punktach końcowych, a zatem dane nie wspierają twierdzenia o zasadności zastosowania leków w leczeniu depresji adolescen-

tów” [26]. Dokumenty te zostały odrzucone przez SKB, ale z pewnością więcej niż jedna osoba zalecała ostrożność w tym zakresie. Oto cytat: „Początkowo planowaliśmy rozległe relacje w mediach wokół tego badania, dopóki nie zobaczyliśmy wyników. Zasadniczo badania nie wykazały, że Paxil był skuteczny w leczeniu depresji nastolatków, czego nie chcemy publikować” [27].

Podsumowując, możemy stwierdzić, że wyniki badania paroksetyny 329 były negatywne pod względem skuteczności i pozytywne w odniesieniu do skutków ubocznych.

Badanie Citalopram CIT-MD-18 w Forest Laboratorium

Badanie CIT-MD-18 przeprowadzono w latach 1999–2002. Było to 9-tygodniowe, prowadzone w 20 ośrodkach, randomizowane, podwójnie ślepe porównanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia citalopramem z placebo u 160 dzieci (w wieku 7–11 lat) i młodzieży (w wieku 12–17 lat) z zaburzeniami depresyjnymi. CIT-MD-18 został zaplanowany jako próbka rejestracyjna fazy III, wspierająca wskazanie FDA w leczeniu depresji u dzieci. Laboratorium Forest przeanalizowało wyniki młodzieży z badania CIT-MD-18 w celu wsparcia wskazania FDA do użycia citalopramu u nastolatków z depresją. Pierwotnym kryterium skuteczności była zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku uzyskanego w 8. tygodniu w skali *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R). Drugorzędowymi wskaźnikami były zmiana nasilenia w skalach *Clinical Global Impression* i poprawa w podskalach *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* – moduł depresji oraz *Children's Global Assessment Scale* [28].

Zgodnie z dokumentami sądowymi podanymi do wiadomości publicznej w ramach *Celexa and Lexapro Marketing and Sales Practices Litigation* artykuł ten został napisany przez Natashę Mitchner w firmie Weber Shandwick Communications pod kierownictwem Jeffrey'a Lawrence'a (Product Manager Forest Marketing). W piśmie z 15 października 2001 roku Mary Prescott z Weber Shandwick wyraźnie zaznacza, że rękopis został napisany przed wyborem Karen Wagner na głównego autora i przed wyborem innych tzw. autorów akademickich [29].

Wkład dr Wagner został uwzględniony dopiero po przygotowaniu i przeglądzie pierwszego opracowania rękopisu CIT-MD-18 przez pracowników laboratorium. W mailu z dnia 17 grudnia 2001 roku J. Lawrence z Laboratorium Forest napisał do N. Mitchner: „Czy mogłabyś zrobić mi przysługę i skończyć pediatryczny rękopis? Wiem, że powiedziałaś, że masz z tym jeszcze trochę roboty [...] spojrzałem szybko i wyglądało to dobrze, więc chciałem, aby to krążyło, zanim wyślemy to do Karen [Wagner]” [30].

Kontrola Laboratorium Forest nad produkcją rękopisów pozwoliła uzyskać pozytywny zwrot w wynikach badań. Opublikowany artykuł autorstwa Wagner i wsp. donosił, że citalopram powodował zmniejszenie objawów depresyjnych u dzieci i młodzieży zdecydowanie lepiej niż placebo [31]. Wniosek ten potwierdza tezę, zgodnie z którą citalopram obniżył średnie wartości CDRS-R o wiele bardziej niż placebo, począwszy od pierwszego tygodnia i w każdym kolejnym tygodniu (wielkość efektu = 2,9), i że wskaźniki odpowiedzi w 8. tygodniu były znacznie większe w przypadku

citalopramu (36%) w porównaniu z placebo (24%). Wagner i in. również wskazywali na porównywalne wskaźniki tolerancji i przerwania leczenia w przypadku zdarzeń niepożądanych (citalopram = 5,6%, placebo = 5,9% za Wagner i wsp. [31]).

Jednakże analiza danych z badań i dokumentów sądowych ujawniła, że twierdzenia Wagner i wsp. były oparte na kombinacji mylącej interpretacji pierwotnego wyniku badania, nieprawidłowej wielkości efektu, wprowadzenia wyników *post hoc* tak, jakby były to pierwotne wyniki, niezgłaszania negatywnych skutków ubocznych, włączenia ośmiu niezaślepionych przypadków do analizy skuteczności oraz nieprawidłowego raportowania zdarzeń niepożądanych. Na przykład, w przeciwieństwie do wymagań protokołu, Laboratorium Forest zwiększyło końcową wielkość próby, dodając do pierwotnej analizy wyników osiem z dziewięciu osób, które powinny zostać wykluczone z analizy danych, ponieważ były im podawane leki w sposób niezaślepiony [32].

Laboratorium Forest dokonało pierwotnego obliczenia wyniku, wyłączając te osoby [28]. To wykluczenie z protokołu dało negatywny pierwotny wynik efektu skuteczności. Ostatecznie jednak osiem z tych wykluczonych osób zostało dodanych do analizy, zmieniając marginalnie nieistotny wynik ($p < 0,052$) na statystycznie istotny ($p < 0,038$). Błąd niezaślepienia nie został opisany w publikacji Wagner i wsp. ani w żadnej formie przekazów medialnych, np. w postaci posterów wystawianych na konferencjach medycznych, w informacjach prasowych lub programach edukacji medycznej.

Wewnętrzna komunikacja Laboratorium Forest, dotycząca pisma do FDA w sprawie niepoprawnego zaślepienia próby, ujawniła naruszenia odnośnie zgłoszenia tego faktu w protokole. W dniach 14–15 marca 2000 roku w wymianie e-mailowej między Amy Rubin i dr. Charlesem Flickerem ten ostatni napisał: „Chociaż stwierdzenie, że jest w tym potencjał do dokonania fałszerstwa, jest mistrzostwem eufemizmu, byłbym trochę bardziej za tezą, że integralność zaślepienia próby była nieumyślnie naruszona”. Rubin odpowiedziała: „Dzięki za komplement. Częścią mojej pracy jest tworzenie «mistrzowskich» eufemizmów w celu ochrony Medycyny i Marketingu” (sic) [33].

Laboratorium Forest nie przestrzegało również swojego protokołu dotyczącego planu analizowania interakcji z wiekiem. Głównym wynikiem ostatecznym była zmiana całkowitego wyniku CDRS-R w tygodniu 8. dla całej grupy osób przyjmujących citalopram w porównaniu z grupą placebo, z zastosowaniem 3-kierunkowego testu ANCOVA do badania skuteczności [28]. Chociaż znaczna skuteczność na korzyść citalopramu została uzyskana po włączeniu pacjentów z grupy niezaślepionej do ANCOVA, analiza ta wykazała interakcję z wiekiem pozbawioną statystycznie istotnej skuteczności u dzieci. Ta ważna informacja została zatajona przed opinią publiczną i nie pojawiła się w opublikowanym artykule ani też opublikowany artykuł nie opisał analizy mocy wykorzystywanej do określania rozmiaru grupy. Tak więc Laboratorium Forest nie mogło wykazać skuteczności leku u dzieci (ani nawet u nastolatków).

Ponieważ Laboratorium Forest wykonało badanie w celu potwierdzenia skuteczności w grupie dzieci i nastolatków, interakcja efektów leczenia z wiekiem przeprowadzona z użyciem ANCOVA mogłaby stać się podstawą stwierdzenia, że citalopram nie był skuteczny u dzieci. Kolejnym wyolbrzymieniem korzyści płynących z aplikowania citalopramu było zgłoszenie „wielkości efektu w stosunku do głównego wyniku” wy-

noszącego 2,9, co było niezgodne z pierwotnymi danymi. Wyliczenia te zakwestionowali Martin i wsp., którzy krytykowali artykuł za błędne mierzenie wielkości efektów i stosowanie niekonwencjonalnych obliczeń, które zaciemniały „komunikację między badaczami i pomiarami” [34]. Początek obliczeń wielkości efektu był niejasny nawet po tym, jak Wagner i wsp. publicznie przyznali się do błędu i stwierdzili, że mierzona „metodą Cohena wielkość efektu wyniosła 0,32” [35], czyli była już dużo bliższa do typowego wyniku badań skuteczności leków przeciwdepresyjnych.

Wreszcie w opisywanym artykule nie wspomniano, że pięć osób leczonych citalopramem, które przerwały terapię, zrobiło to z powodu hipomanii, pobudzenia i akatyzy. Żaden z tych potencjalnie niebezpiecznych stanów nadmiernego pobudzenia nie wystąpił przy stosowaniu placebo. Ponadto obrzęk wywołany przez citalopram był u jednego pacjenta na tyle poważny, że podjęto decyzję o przedwczesnym przerwaniu leczenia, natomiast nadwrażliwość na ten lek wystąpiła u trzech innych osób (w porównaniu z jednym takim przypadkiem w grupie placebo). Te niepożądane objawy wzbudzają uzasadnione pytania o bezpieczeństwo pacjentów poddawanych działaniu citalopramu i powinny być opisane w artykule. Zamiast tego Wagner i wsp. oznajmili, że „zdarzenia niepożądane związane z aktywacją behawioralną (takie jak bezsenność czy pobudzenie) nie występowały w tym badaniu” i stwierdzili, że „nie było żadnych doniesień na temat manii” [31].

Podsumowując, możemy uznać, że choć badanie CIT-MD-18 przyniosło negatywne wyniki, zostało wykorzystane jako potwierdzenie zgłaszanych przez Laboratorium Forest wskazań do zastosowania FDA w grupie adolescentów.

Badanie Paroxetine 352 SmithKline Beecham

Dekonstrukcja badania SKB paroksetyny 352 opierała się częściowo na dokumentach dotyczących: (1) skargi o plagiat Nemeroff i wsp. (2001) w artykule opublikowanym w „American Journal of Psychiatry” [36], (2) ekspertyzy z badania sprawy *Kilker vs. SmithKline Beecham* z października 2009 roku [37], (3) sprawozdania Senatu na temat *ghostwritingu* w literaturze medycznej z 24 czerwca 2010 roku [38], (4) raportu z przeglądu stron internetowych SKB dla badania 29060/352 zaktualizowanego 9 marca 2005 roku [39], (5) protokołu z zastosowania paroksetyny SKB PAR-29060/352 (znowelizowanego 22 lipca 1994 roku) oraz (6) skargi na uchybienie naukowe, jakie mieli popełnić Dwight L. Evans, Laszlo Gyulai, Charles B. Nemeroff, Gary S. Sachs, Charles L. Bowden i wsp., z 8 lipca 2011 roku, złożonej w Biurze ds. Badań Integralności (ORI) Departamentu Zdrowia i Usług: ORI 2012-33 [40].

Artykuł na temat paroksetyny 352 został napisany przez Sally Laden z Scientific Therapeutics Information, Inc. pod patronatem pracowników SKB i opublikowany w czerwcu 2001 roku przez „American Journal of Psychiatry”, gdzie jako autorzy figurują już Nemeroff i wsp. [41]. Jednak rola SKB i „autorów widmo” nie została zaznaczona w artykule. Krążyły przynajmniej dwa drafty manuskryptu, zanim nazwiska autorów akademickich pojawiły się na stronie tytułowej. Wreszcie wybitni naukowcy akademicy (powiązani finansowo z SKB) oraz pracownicy SKB zostali wyznaczeni przez SKB jako „autorzy” w trzecim drafcie manuskryptu [17].

Jak czytamy we wniosku w sprawie wykroczenia z powodu niedopatrzania w zakresie badań z dnia 25 czerwca 2012 roku, autorzy zostali wybrani przez SKB w porozumieniu z Sally Laden. Tak zwani autorzy opublikowanego artykułu mieli niewielki bezpośredni udział w projektowaniu i prowadzeniu badań, analizie danych lub pisaniu artykułu. W rzeczywistości pierwszy i drugi autor opublikowanego artykułu (to jest dr Nemeroff i dr Evans) zostali wybrani do tej roli przez Sally Laden w procesie dokładnego ich „prześwietlenia” (po tym jak kilku innych autorów przeniesiono na mniej prestiżowe stanowiska w procedurze ustawiania autorów). Pierwotnie jako pierwszy autor wskazywany był przez SKB dr László Gyulai z Uniwersytetu w Pensylwanii, który ostatecznie został jednak zastąpiony przez dra Nemeroffa. Dowody wskazują również, że wszyscy autorzy przydzieleni w końcu przez SKB opublikowanego artykułu nigdy nie widzieli (nawet wstępnych wersji pracy), a tylko obejrzelili ostateczny edytowany manuskrypt tuż przed jego przyjęciem przez AJP [17].

Badanie 352 zostało zaprojektowane jako 18-ośrodkowe, 10-tygodniowe, randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną z placebo, w celu porównania zastosowania paroksetyny i imipraminy u osób z zaburzeniem dwubiegunowym typu I i zostało przeprowadzone w fazie IV (tj. po wprowadzeniu leku do obrotu, bez wskazań) badania z przewidywanym czasem trwania 2 lata. Jego zadaniem było „porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania paroksetyny i imipraminy do efektów leczenia placebo w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej u osób z ustabilizowaną terapią litem”. Głównymi kryteriami skuteczności były zmiany wyniku całkowitego HRSD w porównaniu do wartości wyjściowej oraz zmiana punktacji w skali *Clinical Global Impression Severity of Illness* (CGI/S) dla paroksetyny w porównaniu z placebo i dla imipraminy w porównaniu z placebo. Drugorzędowe rezultaty brane pod uwagę, określone protokołem, to odsetek osób z końcowym punktem HRSD ≤ 7 lub punktem końcowym CGI/S ≤ 2 , ponadto odsetek osób, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, przedwczesne przerwanie leczenia oraz reakcje maniakalne lub hipomaniakalne ustalone na podstawie oceny *Mania/Hypomania* DSM-III-R oraz skali oceny *Young Mania Rating Scale* (YMRS).

Badana populacja obejmowała pacjentów ambulatoryjnych w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej typu I oraz z historią co najmniej jednego poprzedniego epizodu maniakalnego lub poważnego epizodu depresyjnego w ciągu poprzednich 5 lat, który nie odpowiadał na leczenie węglanem litu przez ≥ 7 tygodni w terapeutycznych stężeniach [41]. Pierwotny protokół wymagał próby 62 osób na jedną grupę leczoną (lub łącznie 186 osób).

Plan statystyczny wymagał odrębnych analiz dotyczących całej populacji badanej, a także dla dwóch podgrup: (i) tych, którzy doświadczyli epizodu manii lub hipomanii podczas badania; oraz (ii) tych, którzy tego nie doświadczyli. YMRS miał być używany do oceny stopnia nasilenia objawów manii i/lub hipomanii w warunkach leczenia, a związek między zmianą w stosunku do wartości wyjściowej w skali YMRS a wynikami HRSD miał zostać szczegółowo zbadany.

Czynniki, które mogłyby wpływać na wynik leczenia, były badane przez użycie warunków interakcji w modelach regresji i te, które nie były znaczące statystycznie (tzn. $p > 0,1$) w pierwotnej analizie, zostały usunięte z wszystkich kolejnych analiz. Protokół

przewidywał również, że porównaniem pierwotnego zainteresowania była paroksetyna i placebo, niezależnie od pierwotnej stratyfikacji warstwy litu. Wreszcie mania i hipomania miały być analizowane za pomocą modeli regresji logistycznej, które obejmowały efekty zabiegów „leczenia”, „badacza” i „leczenia x badacza”. Protokół zakładał, że jeśli interakcja nie była znacząca, to powinna być usunięta z modelu. Prawie żadna z tych procedur nie była przestrzegana ani nie została opisana w opublikowanym artykule [41].

Pierwotna szacunkowa wielkość grup badanych – licząca 62 osoby – została zmniejszona do 46 w czasie badania z powodu małej liczby zgłoszeń, co skłoniło SKB do dodania 19. ośrodka badawczego. W międzyczasie badanie zostało przedwcześnie zakończone przez SKB i zarejestrowano tylko 117 osób (z pierwotnie założonych 186), co doprowadziło do uzyskania ostatecznych wielkości grup dla paroksetyny $n = 35$, imipraminy $n = 39$ i placebo $n = 43$. Jednak do czasu opublikowania badania zadeklarowana wielkość grupy ponownie się zmieniła w tajemniczy sposób, a autorzy w fikcyjnym uzasadnieniu pisali: „Badanie zostało zaprojektowane (sic), aby włączyć po 35 pacjentów, co zapewniało 70% mocy, aby wykazać 5-punktową różnicę w skali Hamiltona ($SD = 8,5$) pomiędzy grupami” [41].

Choć moc statystyczna została oszacowana na zaledwie 70%, Nemeroff i wsp. nie poinformowali czytelników, że ta wartość była wyjątkowo niska, wyprowadzona z testów *post hoc* (po zakończeniu analiz), nie wskazywała na pierwotną ocenę mocy obliczeniowej, a pierwotna moc oparta była na 62 osobach na grupę, ani też że pierwotna liczba badanych zmniejszyła się do 46 osób na grupę. Ponadto Nemeroff i wsp. nie wspomnieli, że po analizie danych liczba ta została jeszcze bardziej zmniejszona – do 35 osób na grupę. Nie wyjaśniono, że ta druga zmiana mocy *post hoc* dokonała się w wyniku naruszenia protokołu (co było niezgodne z wytycznymi dobrej praktyki klinicznej HHS), ani że druga redukcja wielkości grupy została przeprowadzona *post hoc*, aby umożliwić końcowe oszacowanie wielkości próby w liczbie 35 osób na grupę. Celem była możliwość skomponowania tego z końcowym rozmiarem grupy dla skróconego procesu rejestracji paroksetyny (tj. $n = 35$). Nemeroff i wsp. nie przyznali, że badanie nie uwzględniało pierwotnie przewidywanej wielkości próby niezbędnej do przetestowania hipotezy badania podstawowego, a jedynie napomknięte zostało o 70% oszacowania mocy – niewystarczającej statystycznie, aby odpowiednio zrealizować główne cele badania.

Nemeroff i wsp. zaniechali określonych przez protokół procedur statystycznych dotyczących podstawowych analiz skuteczności, a zamiast tego wykonali procedury statystyczne do niepotrzebnych analiz skuteczności stratyfikacji litu. Nemeroff i wsp. nie wspomnieli, że liczba 35 osób na grupę była niewystarczająca do zbadania różnic między podgrupami wyodrębnionymi na podstawie poziomu litu. Ponadto „nie dokonano korekt dla wielu porównań” [41], które w przypadku prawidłowego stosowania zniweczyłyby tylko „pozytywne” wyniki dla paroksetyny w badaniu.

Nemeroff i wsp. nie podali także, że w badaniu zastosowano YMRS i wszystkie przejawy manii i hipomanii w ocenie bezpieczeństwa uzyskane z użyciem YMRS zostały ukryte i pominięte w opublikowanym artykule.

SKB połączyło analizy pierwotne i *post hoc*, aby przedstawić jedyne „pozytywne” odkrycia dla paroksetyny w całym badaniu, tak jakby były to główne wyniki (tj. stra-

tyfikowany rozkład litu). Jednakże zgodnie z planem statystycznym protokołu analiza stratyfikacji *post hoc* litu była zupełnie niepotrzebna. Spośród ponad 30 oddzielnych badań dotyczących skuteczności pierwotnej, wtórnej i *post hoc*, przedstawionych w zestawieniu wyników badań klinicznych SKB, tylko porównanie *post hoc* paroksetyny z placebo u osób z niskim poziomem litu wykazało statystycznie „pozytywny” wynik dla paroksetyny. Nemeroff i wsp. przypisywali „negatywne” pierwotne wyniki dla paroksetyny w porównaniu z placebo u wszystkich badanych, nadmiernej odpowiedzi na placebo w „wysokiej” podgrupie litu, chociaż nie ma dowodów na poparcie tego wniosku. Nemeroff i wsp. następnie podkreślili pojedyncze „pozytywne” odkrycie skuteczności paroksetyny tak, jakby było głównym celem badania [41].

Ostatecznie Nemeroff i wsp. zniekształcili dane o skuteczności i bezpieczeństwie na korzyść paroksetyny przez przedstawienie tylko wybranych danych dotyczących objawów niepożądanych z zakresu dróg moczowych i zaburzeń seksualnych związanych z leczeniem u osób przyjmujących imipraminę i zminimalizowali objawy manii i hipomanii występujące w grupie osób z paroksetyną.

Podsumowując, możemy stwierdzić, że badanie paroksetyny 352 było niewłaściwie przeprowadzonym testem, o niewystarczającej mocy statystycznej i niejednoznacznych wynikach. Nie było dowodów na skuteczność paroksetyny w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, a zatajanie danych o bezpieczeństwie pochodzących z pomiaru YMRS przysłoniło obecność manii wywołanej stosowaniem paroksetyny.

Uwagi końcowe

Zjawisko korupcji w badaniach klinicznych stanowi jedną z głównych barier w medycynie opartej na dowodach. Jak wykazaliśmy, wykorzystanie „autorów widmo” i kluczowych liderów opinii w „produkcji” artykułów medycznych ułatwiło błędne przedstawienie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w psychiatrycznych badaniach klinicznych, które miały wpływ na praktykę kliniczną. Niestety, w tych trzech przypadkach nie ma niczego nadzwyczajnego. Wszystkie badania sponsorowane przez przemysł są podejrzane i powinny być traktowane jako takie. Ponieważ tak mało z nich jest poddawanych kontroli publicznej, a jeszcze mniej jest formalnie wycofanych, ważne jest, aby te artykuły były przejrzyste w celu skorygowania opisywanych efektów naukowych i ochrony pacjentów przed potencjalną szkodą.

Piśmiennictwo

1. Angell M. *Industry-sponsored clinical research: A broken system*. JAMA. 2008; 300(9): 1069–1071. Doi:10.1001/jama.300.9.1069.
2. Healy D, Cattell D. *Interface between authorship, industry and science in the domain of therapeutics*. Br. J. Psychiatry 2003; 183: 22–27.
3. Sismondo S. *Ghost management: How much of the medical literature is shaped behind the scenes by the pharmaceutical industry?* PLoS Med. 2007; 4: e286.

4. McHenry L. *On the origin of great ideas: Science in the age of big pharma*. Hastings Cent. Rep. 2005; 35(6): 17–19.
5. McHenry L. *Of sophists and spin-doctors: Industry-sponsored ghostwriting and the crisis of academic medicine*. Mens Sana Monographs. 2010; 8: 129–145.
6. McHenry L, Jureidini J. *Industry-sponsored ghostwriting in clinical trial reporting: A case study*. Account Res. 2008; 15(3): 152–167.
7. Harvard University Master Class in Psychopharmacology. <http://www.hms-cme.net/734280/>.
8. Fugh-Berman A. *The corporate co-author*. J. Gen. Intern. Med. 2005; 20: 546–548.
9. Jureidini J. *Key opinion leaders in psychiatry: A conflicted pathway to career advancement*. Aust. N. Z. J. Psychiatry 2012; 46: 495–497.
10. Healy D. *Let them eat Prozac*. New York: New York University Press; 2004.
11. Krinsky S. *Science in the Private Interest*. Lanham: Roman & Littlefield; 2003.
12. Horton R. *The dawn of McScience*. NY Rev. Books 2004; (March 11): 7–9.
13. Healy D. *Our censored journals*. Mens Sana Monographs. 2008; 6: 244–256.
14. Jureidini J, McHenry L. *Conflicted medical journals and the failure of trust*. Account Res. 2011; 18: 45–54.
15. Smith R. *Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies*. PLoS Med. 2005; 2(5): e138.
16. Jureidini J, McHenry L, Mansfield P. *Clinical trials and drug promotion: selective reporting of study 329*. The International Journal of Risk & Safety in Medicine 2008; 20(1–2): 73–81.
17. Amsterdam JD, McHenry L. *The paroxetine 352 bipolar trial: A study in medical ghostwriting*. The International Journal of Risk & Safety in Medicine 2012; 24(4): 221–231.
18. Jureidini J, Amsterdam J, McHenry L. *The citalopram CIT-MD-18 pediatric depression trial: A deconstruction of medical ghostwriting, data manipulation and academic malfeasance*. The International Journal of Risk & Safety in Medicine 2016; 28: 33–43.
19. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B i wsp. *Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2001; 40(7): 762–772.
20. SmithKline Beecham. Hawkins to all sales representatives selling Paxil, Aug 16, 2001. <http://www.healthyskepticism.org/documents/documents/20010816Hawkinstoreps.pdf>.
21. Journal Citation Reports. <http://thomsonscientific.com/products/jcr/>.
22. SmithKline Beecham. A Multi-center, double-blind, placebo controlled study of paroxetine and imipramine in adolescents with unipolar major depression – Acute Phase. Final Clinical Report. SB Document Number: BRL-029060/RSD-100TW9/1/CPMS-329. November 24, 1998. http://www.gsk.com/media/paroxetine/depression_329_full.pdf.
23. SmithKline Beecham. Draft I, December 18, 1998. <http://www.healthyskepticism.org/documents/documents/DraftI.pdf>.
24. SmithKline Beecham. Draft submitted to JAMA, July 30, 1999. <http://www.healthyskepticism.org/documents/documents/19990726JAMAsubmission.pdf>.
25. SmithKline Beecham. Response to JAACAP Reviewers, November 3, 2000. <http://www.healthyskepticism.org/documents/documents/responsetoJAACAPReviews.pdf>.
26. SmithKline Beecham. Seroxat/Paxil adolescent depression position piece on the Phase III clinical studies, October 1998. <http://www.healthyskepticism.org/documents/documents/19981014PositionPiece.pdf>

27. SmithKline Beecham. E-mail. White to Hood, March 5, 2001. <http://www.healthyskepticism.org/documents/documents/20010305WhitetoHood.pdf>.
28. Forest Laboratories. Forest Research Institute. Study Report for Protocol No. CIT-MD-18. April 8, 2002. <http://industrydocuments.library.ucsf.edu/drug/docs/jpmf0220.pdf>.
29. Forest Laboratories. E-mail re: Pediatric data dated 10/15/2001. <http://industrydocuments.library.ucsf.edu/drug/docs/zymf0220>.
30. Forest Laboratories. E-mail re: Pediatric Manuscript dated 12/17/01. <http://industrydocuments.library.ucsf.edu/drug/docs/yymf0220>.
31. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J, Gutierrez MM, Heydorn WE. *A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents*. Am. J. Psychiatry 2004; 161(6): 1079–1083.
32. Jureidini J. Declaration of Dr. Jon Jureidini, November 15, 2012. <http://industrydocuments.library.ucsf.edu/drug/docs/znmf0220>.
33. Forest Laboratories. E-mail re: FDA letter, March 14–15, 2000. <http://industrydocuments.library.ucsf.edu/drug/docs/#id=kjbn0225>.
34. Martin A, Gilliam WS, Bostic JQ, Rey JM. Letter to the editor. *Child psychopharmacology, effect sizes, and the big bang*. Am. J. Psychiatry 2005; 162(4): 817.
35. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J. *Dr. Wagner and colleagues reply*. Am. J. Psychiatry 2005; 162(4): 819.
36. Complaint of Plagiarism of the Nemeroff *et al.* <http://psychrights.org/research/Digest/Science4Sale/110708EthicsComplaintAgainstEvansGyulaiNemeroffSachsBowdenet.al.pdf>.
37. Testimony from *Kilker v. SKB trial*, October 2009. <https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/drug/docs/#id=rxpd0217>.
38. Senate Report on *Ghostwriting in Medical Literature*, June 24, 2010. <http://www.grassley.senate.gov/sites/default/files/about/upload/Senator-Grassley-Report.pdf>
39. SKB Clinical Trials Website Result Summary for Study 29060/352 updated 9 March 2005. <file:///C:/Users/j/Documents/Penn%20Items/GSK%20PAR%20352%20Results%20Summary%20Mar%202005.pdf>.
40. Complaint of Scientific Misconduct against Dwight L. Evans, Laszlo Gyulai, Charles Nemeroff, Gary S. Sachs, Charles L. Bowden *et al.*, July 8, 2011. <http://blogs.nature.com/news/files/2012/06/Jay-Amsterdam-today-filed-a-24-page-complaint-with-the-Office-of-Research-Integrity-at-the-US-National-Institutes-of-Health.pdf>.
41. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP i wsp. *Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression*. Am. J. Psychiatry 2001; 158(6): 906–912.

Oświadczenie o braku konfliktu interesów

Autorzy nie są członkami jakiegokolwiek rady nadzorczej sponsorowanej przez przemysł instytucji czy biura prasowego i nie posiadają żadnych zobowiązań finansowych wobec jakiegokolwiek spółki farmaceutycznej lub produkującej sprzęt medyczny. Dr Amsterdam otrzymał pomoc prawną od biura Baum, Hedlund, Aristei & Goldman z Los Angeles, Kalifornia, w postępowaniu o przekroczenie prawa w pracy naukowej dokonane przez Dwight L. Evans, Laszlo Gyulai, Charles Nemeroff, Gary S. Sachs i Charles L. Bowden, zgłoszone do United States Department of Health and Human Services Office of Research Integrity w lipcu 2011 r. Dr Amsterdam i dr Jureidini zostali zatrudnieni przez Baum, Hedlund, Aristei i Goldman jako eksperci w *Celexa and Lexapro Marketing and Sales Practices Litigation*, a dr Jureidini w sprawie *Beverly Smith vs Glaxo Smith Kline*. Dr McHenry był również zaangażowany jako konsultant ds.

badań w tych sprawach. Dr McHenry jest konsultantem ds. badań w Baum, Hedlund, Aristei i Goldman od 2003 roku.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować DIDA publikującej odtajnione dokumenty CIT-MD-18 na swojej stronie internetowej. Poglądy wyrażone w niniejszym artykule są poglądami samych autorów, a niekoniecznie poglądami jakiegokolwiek innej osoby, firmy lub podmiotu. Ze względu na ograniczenia miejsca w czasopiśmie, przegląd ten nie pozwala na pełne przedstawienie zakresu korupcji, opisanej w dowodach sądowych i zeznaniach związanych z tymi badaniami. Autorzy zapewniają, że wnioski zostały zgłoszone rzetelnie i nieselektywnie.

Przetłumaczyła: dr n. med. K. Cyranka

Adres: Jay D. Amsterdam
Depression Research Unit
Department of Psychiatry
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania USA
jamsterd@penmedicine.upenn.edu

Otrzymano: 21.07.2017

Zrecenzowano: 19.10.2017

Przyjęto do druku: 11.11.2017