

fullständigt kaos inombords när en närstående plötsligt blivit allvarligt akut sjuk och är döende? Hur påverkas sorgehanteringen av att de anhöriga frantas möjligheten till att patienten dör en »lugn och fridfull« död? Vad vet vi om anhörigas reaktioner om det inte blir någon donation trots icke-terapeutisk ventilation?

Faktaunderlag med anhörigperspektiv

Vi känner oss oroad av att det redan verkar finnas en »tyst praxis« där man infört denna nya medicinska åtgärd i en okänd men icke obetydlig omfattning i Sverige [2, 3, 8]. Hittills verkar olika debattörers ställningstaganden framför allt vara grundade i erfarenheter som kliniker, forskare eller etiker. Gäbel och Asplund pekade i sin artikel på ett antal aspekter där det finns behov av forskning och kvalitetsarbete [9].

Vi efterfrågar ett faktaunderlag som också innehåller ett renodlat anhörigperspektiv. Om man inte frågar anhöriga är risken att det blir dåligt underbyggda spekulationer utan djupare förståelse av ett så komplext fenomen. Vi lyckades dock inte hitta några relevanta primärvetenskapliga studier om anhöriga och elektiv ventilation vid sökning i MEDLINE, CINAHL och PsycINFO, men frågor kring anhörigas upplevelser är definitivt forskningsbara [10]. Att införa en så omfattande medicinsk åtgärd utan evidens är inte rimligt i modern svensk sjukvård.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Welin S, Sanner M, Nydahl A. Etiskt acceptabelt med icke-terapeutisk ventilation av mjölig organodonator. Ger såväl närstående som sjukvårdspersonal råddom. *Läkartidningen* 2005;102:1411-6.
2. Gustafson I. Intensivvård efter svår hjärnblödning: Bättre överlevnad – fler organdonatorer! *Läkartidningen* 2005;102:1756-7.
3. Olofsson K. Potentiell donator – etiskt trovärdig indikation för intensivvård? *Läkartidningen* 2004;101:399-400.
4. Nilstun T, Desatnik P, Lundberg D, Olofsson K. Organdonation? När får frågan ställas? Diskussion kring fiktiva fall visar svårigheter att nå samstämmighet. *Läkartidningen* 2005;102:1407-8.
5. Milberg A, Strang P. Exploring comprehensibility and manageability in palliative home care: An interview study of dying cancer patients' informal carers. *Psycho-Oncology* 2004;13:605-18.
6. Olofsson K. Dilemma inför transplantationer: Strävan att finna organ kräver etisk eftertanke. *Läkartidningen* 1998;95:5441-2.
7. Williams B, Coyle J, Healy D. The meaning of patient satisfaction: an explanation of high reported levels. *Soc Sci Med* 1998;47:1351-9.
8. Söderlind K. Elektiv ventilation av potentiella donatorer – behov av etisk reflexion och riktlinjer. *Läkartidningen* 2004;101:1737-8.
9. Gäbel H, Asplund K. Potentiell donator/faktisk donator – gapet här emellan är stort. Organdonationsverksamheten vid svenska sjukhus måste kvalitetssäkras. *Läkartidningen* 2004;101:342-3.
10. Malterud K. The art and science of clinical knowledge: evidence beyond measures and numbers. *Lancet* 2001;358:397-400.

Vi måste bli bättre på att värdera nytta och risk med läkemedel

En kontinuerlig diskussion om läkemedels säkerhet är central. Jan Håkansson och Peter Rosenberg kritiserar Pfizers och andras agerande till följd av indragningen av Vioxx. En stor del av kritiken gentemot Pfizer bygger på felaktiga antaganden om vad Pfizer visste eller borde ha vetat, vilket ger en falsk historieskrivning, skriver Eva Dahl, som också diskuterar frågan om hur man värderar risker och nytta för nya och gamla läkemedel.



EVA DAHL
leg läkare, med dr, specialist i reumatiska sjukdomar, chef Medical Affairs, Pfizer
Eva.Dahl@Pfizer.com

Jan Håkansson och Peter Rosenberg påstår i sin artikel »Vart tog principen om försiktighet vägen?«, *Läkartidningen* 18–19/2005 (sidorna 1432-4), att det fanns välgrundade misstankar om ökad kardiovaskulär risk med coxib redan år 2000. Det stämmer inte för celecoxib. Misstankarna till följd av signaler i kliniska studier gällde en coxib, nämligen rofecoxib.

Håkansson/Rosenberg påstår att flera andra coxibstudier pekade på ökad kardiovaskulär risk, utan att ange referenser. För celecoxibs del är det viktigt att förtydliga att det före den 17 december 2004 inte fanns några kliniska studier med signaler på ökad kardiovaskulär risk. Därefter har interimresultatet från tre långtidsstudier med celecoxib – två placebokontrollerade på indikation kolonpolypos (APC och preSAP) och en på Alzheimers sjukdom (ADAPT) med naproxen i en jämförelsearm – offentliggjorts.

Av de två långtidsstudierna på kolonpolypos var det en som visade på ökad risk medan den andra inte visade ökad risk. Inte heller i den tredje, Alzheimerstudien, visade celecoxib någon ökad kardiovaskulär risk. Celecoxib är godkänt för behandling vid reumatoid artrit (RA) och artros (OA). Inte i någon av de kliniska studier där celecoxib jämfördes med äldre NSAID vid RA och/eller OA finns någon signifikant skillnad i kardiovaskulär säkerhet [1-6].

CLASS-studien brast i designen

Håkansson/Rosenberg diskuterar vidare CLASS-studien, varför det finns anled-

ning att tydliggöra studieupplägg och tolkning av resultaten i denna studie som har brister i designen. CLASS-studiens syfte var att visa celecoxibs fördel avseende gastrointestinal säkerhet jämfört med äldre NSAID. Jämförelsen och utvärderingen av den primära effektvariabeln försvårades bl a eftersom oväntat många patienter hoppade av från NSAID-jämförelsegruppen till följd av gastrointestinala symtom.

Det primära effektmåttet i CLASS-studien var ulkuskomplicationer och inte som i till exempel VIGOR-studien en sammanvägning av ulkus och ulkuskomplicationer. Den oväntat stora andel patienter som avbröt studien innebar att en adekvat jämförelse inte kunde göras. Symtom från magen som gav upphov till misstanke om en komplikation ledde till exempel i CLASS till utredning med gastroskopi. Om man då fann ett ulkus utelöts patienten från vidare deltagande, oavsett om man fann tecken på blödning eller inte. Detta skedde i signifikant större utsträckning i NSAID-gruppen än i celecoxib-gruppen. Metodologiskt medförde dessa exklusioner en påverkan på antalet ulkuskomplicationer.

Studien omfattade dessutom en stor andel patienter med lågdos-ASA (att jämföra med motsvarande rofecoxibstudie, VIGOR, som inte tillät några ASA-användare), vilket medförde risk för ulkus i sig och därmed försvårade jämförelsen mellan NSAID och celecoxib. Det är emellertid synnerligen viktigt att framhålla att det finns flera studier efter CLASS som bevisar celecoxibs överlägsna gastrointestinala säkerhet.

Pfizers offensiva annonser

Håkansson/Rosenberg menar också att Pfizer gick på »offensiven« under hösten 2004 med annonsering, trots att vi

borde ha vetat bättre. Här vill jag återigen påminna om att det vid denna tidpunkt inte fanns några signaler om ökad kardiovaskulär risk för celecoxib. Vår ambition med annonserna var att upplysa om de data vi hade för celecoxib. Det är lätt att vara efterklok, men mot bakgrund av de fakta vi vid tillfället för annonseringen hade, och den situation av osäkerhet bland läkare och patienter som då rådde utifrån skrivierna om Vioxx, ville vi vara tydliga och upplysa om data.

Generellt finns emellertid anledning både för Pfizer och för andra aktörer att reflektera över lärdomarna av vad som hänt och hur vi och andra aktörer inom hälso- och sjukvården med gemensamma krafter kan se till att reagera på säkerhetssignaler i tid för att minska riskerna för patienterna.

Coxibernas säkerhetsargument

Håkansson/Rosenberg anger också att eftersom vi hävdade att coxiberna inte medförde ökad kardiovaskulär risk har det bidragit till omfattande användning även bland patienter med hög risk för hjärt-kärlsjukdom. Här är det viktigt att påpeka att vi redogjort för studieresultat som visat risk för celecoxib jämfört med äldre NSAID. Pfizer har inte påstått att celecoxib är annorlunda i detta avseende än NSAID.

De läkare som är vana förskrivare av NSAID/coxiber vet att båda har en COX-2-hämmande effekt (bägre hämmar prostaglandinsyntesen), en är selektiv och en icke-selektiv, och därmed finns risk för vätskeretention och ödem. Det medför försiktighet i förskrivning till patienter med ökad risk för hypertoni och ödem, och till patienter med hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion. Detta är välkänd kunskap som tillämpats alltsedan NSAID respektive coxiber introducerades på marknaden.

Från Pfizers sida har vi varit noga med att poängtera att celecoxib är likvärdigt och jämförbart med äldre NSAID i detta avseende. Det är ur ett gastrointestinallyt säkerhetsperspektiv som celecoxib skiljer sig på ett gynnsamt sätt från äldre NSAID [7-10].

Äldre medel inte per definition säkrare

Alla läkemedel har verkningar och biverkningar. Ju nyare ett läkemedel är vid godkännandet, desto mer studiedata har och desto mer vet vi om läkemedlet. Kraven på dokumentation är betydligt mer omfattande för nya läkemedel än för äldre läkemedel med lång användning. Men mängden tillgänglig information får inte vilseleda när det gäller riskvärderingen av nya läkemedel i förhållande till gamla läkemedel.

Är det korrekt att jämföra risker hos väldokumenterade nya läkemedel med äldre som har väsentligt mindre mängd kliniska data?

I debatten kring coxiberna har det med en kullerbyttas logik indirekt antytts att äldre läkemedel är säkrare än nya. Detta eftersom äldre NSAID har använts under lång tid, och så länge det inte finns data om oroande biverkningar måste de anses som säkra. Säkerhetsbedömningen görs i hög grad baserat på en långvarig klinisk användning. För att upptäcka ovanliga, lågfrekventa biverkningar krävs dock mycket mer än långvarig klinisk användning. Spontan rapportering av biverkningar och gängse uppföljning kan aldrig ge hela bilden.

Avsaknad av data, negativa eller positiva, betyder inte att ett läkemedel är bevisat säkert. Det är självklart att äldre läkemedel har mindre mängd data, och det är också självklart att vi inte i efterhand kan kräva att äldre läkemedel ska ha samma mängd data som de nya har. Däremot måste diskussionen om läkemedels säkerhet ta hänsyn till detta och rapporteringen kring biverkningar förbättras. Det förefaller inte korrekt att jämföra risker hos väldokumenterade nya läkemedel med äldre som har väsentligt mindre mängd kliniska data.

EMEA:s granskning av coxiber

I sommar väntas resultatet av EMEA:s granskning av coxiber, men redan nu vet vi till största delen konsekvenserna för coxiberna. De europeiska läkemedelsmyndigheterna kommer även att utvärdera äldre NSAID. Detta är ett viktigt första steg, som jag anser positivt. Grundproblemet kvarstår dock, eftersom den genomgången kommer att baseras på en betydligt mindre mängd klinisk dokumentation än vad som finns för coxiberna.

Olika coxiber, liksom olika NSAID, har olika effekter på COX-1 och COX-2, endotel och inflammation och därmed också olika biverkningar. Dessa måste kartläggas, och då räcker inte antaganden och spekulationer om teoretiska mekanismers betydelse för kliniska konsekvenser. Vi kan aldrig på förhand veta hur detta förhåller sig i verkligheten, men med välgjorda kliniska studier kommer vi närmare sanningen än via slutsatser från teoretiska antaganden.

När vi blickar framåt och diskuterar hur vi kan förbättra läkemedelsövervakningen, vill jag gärna framhålla det nationella RA-registret som en förebild. Här kan man bara önska att vi hade redovisat vilket NSAID/coxib patienten stod på. Det hade kunnat ge oss ytterligare värdefull information om den här terapin på den känsliga RA-patientgruppen som i sig löper en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom.

Läkemedelsutveckling, med nya innovativa läkemedel, står för en viktig del av utvecklingen inom hälso- och sjukvården, och nya läkemedel betyder mycket för många patienter. Så låt oss gemensamt verka för att förbättra säkerhets- och kvalitetsuppföljning av behandling, inklusive läkemedelsbehandling i klinisk praxis, så som sker i det svenska RA-registret.

Referenser

- White WB, Faich G, Borer JS, Makuch RW. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol* 2003;92:411-8.
- Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:1071-3.
- Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, Anderson GM, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163:481-6.
- Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Kiyota Y, Levin R, Mogun H, Avorn J. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109:2068-73.
- Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheatham C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475-81.
- Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med* 2005;142:481-9.
- Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, et al. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterology* 2001;96:1019-27.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS Study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619.
- Norgard B, Pedersen L, Johnsen SP, Tarone RE, McLaughlin JK, Friis S, et al. COX-2-selective inhibitors and the risk of upper gastrointestinal bleeding in high-risk patients with previous gastrointestinal diseases: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:817-25.