

Tunn is i coxibdebatten

I ledarartiklar i de stora internationella medicinska tidskrifterna beskrivs hur läkemedelsindustrin tidigt fick signaler om potentiella kardiovaskulära biverkningar av COX-2-hämmare. Om industrin startat randomiserade, kontrollerade studier redan 1999 hade en avsevärd morbiditet och kanske ett betydande antal dödsfall kunnat undvikas. Det är märkligt att Pfizer inget har att säga om sitt famösa brev till svenska läkare i höstas. Och hur mycket bättre hade det inte varit om professor Lars Wallentin beklagat sin medverkan i Pfizers brev i stället för att, som nu, ge sig ut på ny, tunn is.



BENGT JÄRHULT
distriktsläkare, vårdcentralerna i Ryd och Öxnehaga; primärvårdens FoU-enhet, Jönköping
bengt.jarhult@lj.se

II Flera av de stora internationella medicinska tidskrifterna har i årets start publicerat ledarartiklar om COX-2-hämmarna, läkemedelsindustrins bristande ansvar och myndigheternas senfärdighet att skydda allmänheten [1]. New England Journal of Medicine ser så allvarligt på frågan att man i förpublicering lagt ut ett antal originalartiklar på nätet med tillhörande ledarkommentarer [2, 3].

Biverkningarna är inte eventuella

Eva Dahl och Gisela Lindstrand på Pfizer finner emellertid i sitt svar till mig att »tyvärr har diskussionen kring COX-2-hämmare ensidigt varit inriktad på coxibernas eventuella biverkningar« [4]. Ensidigt? Eventuella? Pfizer har uppenbart inte förstått hur väldokumenterade biverkningarna är, även om ännu oklarhet råder för vilka patientgrupper coxiberna är farligast. Dahl–Lindstrand skriver: »Så fort de nya data som visade på en ökad risk för Celebra blev kända redogjorde Pfizer för dessa.« Det är inte sant.

Fick tidigt signaler

I ledarartiklarna beskrivs hur läkemedelsindustrin tidigt fick signaler om potentiella kardiovaskulära biverkningar [1], men att industrin inte startade randomiserade, kontrollerade studier med primär frågeställning kardiovaskulär toxicitet. Om detta hade gjorts 1999 hade en betydande morbiditet och kanske ett betydande antal dödsfall kunnat undvikas [2]. »We can conclude that rofecoxib does have adverse cardiovascular effects, that these are dose-related and manifest in the early months of use,

and that this effect could have been predicted with confidence 3 years ago« [1].

Europeiska läkemedelsmyndigheten

Europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA påpekade våren 2004 utifrån data 2002 att celecoxib kan innebära risker: »Celebra – trend till ökad risk för hjärt–kärlbiverkningar«. Pfizer skriver i personligt brev till svenska läkare den 18/10 2004, där man argumenterar mot EMEAs uttalande: »Det finns inga kliniska data eller epidemiologiska data som visar en ökad risk för Celebra. De data som finns är säkra och starka och visar endast i den riktning att Celebra inte innebär större risk för hjärtkärlbiverkningar än äldre NSAID eller placebo/kontrollgrupper.«

Det är märkligt att Dahl–Lindstrand inte har något att säga om detta famösa brev eftersom man i Läkartidningen påstår att Pfizer »måste delta i det offentliga samtalet« [4]. Inte heller har man ett ord att säga om andra ting jag lyfte fram i min artikel [5], offentliga uttalanden som försökt torpedera Läkemedelsverkets maningar om försiktighet med coxiber eller varför Pfizer genomdrev en omfattande annonskampanj om Celebras ofarlighet i ett skede när coxibbiverkningarna var under utredning på läkemedelsmyndigheterna. Inte ens sitt uttalande i Dagens Medicin 41/2004, där man kallade Läkemedelsverkets uttalande om coxiber vid indragningen av Vioxx för »omdömeslöst«, vill Dahl–Lindstrand kommentera. Pfizer har uppenbart sin egen definition av vad det innebär att delta i ett offentligt samtal.

Det har således länge stått klart att också andra coxiber än rofecoxib kan rymma hjärt–kärltoxicitet. I en av ledarartiklarna framkommer att Pfizer mörklagt ogynnsamma resultat: »In 2000 Pfizer completed a randomized trial of celecoxib in patients with Alzheimer's

disease but never published the unfavorable cardiovascular results and only made them publicly available in January 2005« [3]. Pfizer har uppenbart också sin egen definition av vad det innebär att snabbt redovisa nya data – med 5 års fördröjning!

Kardiologmedverkan

Pfizer tycker att det är »en självklarhet att vi vänder oss till landets ledande kardiologer i frågor om hjärt–kärlsakerhet«. Nu var det inte det saken gällde i min artikel [5] utan varför en ledande kardiolog med felaktiga och vinklade uttalanden blir en del i Pfizers marknadsföring. Lars Wallentin praktiserar en märklig metod i sin reträtt i Läkartidningen [6] från de prematura uttalandena i Pfizerbrevet 18/10. Han lägger i kursiv stil till ett antal påståenden till sitt yttrande i oktober 2004 och låtsas att det i huvudsak är ett oförändrat ställningstagande eller att det, som han själv säger, »ändå fortfarande förefaller mig ganska adekvat«.

Läkemedelsverkets uppmaning

Den 30/9 2004 uppmanar Läkemedelsverket i brev svenska läkare att »avstå från kontinuerlig långtidsbehandling« med coxiber, bland dem Celebra, och den 1/10 skriver man: »En klasseffekt går för närvarande inte att utesluta«. Till svenska läkare säger emellertid Wallentin i Pfizerbrevet den 18/10: »På grundval av ett flertal nytillkomna studier framstår det klart att coxibernas hjärt–kärlsakerhet inte kan betraktas som en effekt av läkemedelsklassen coxiber utan måste bedömas för varje läkemedel för sig.«

I den nya, ansade versionen i Läkartidningen [6] för Wallentin in ordet »enbart«; att »... coxibernas hjärt–kärlsakerhet inte enbart kan betraktas som en effekt av läkemedelsklassen coxiber ...« Men det är ju en helt annan utsaga än den i brevet av den 18/10 2004! Drazen skriver: »Taken together, these three large, randomized, controlled trials designed to test the efficacy of different COX-2 inhibitors for a variety of indications confirmed the cardiovascular toxicity that had been suggested five years earlier. Since three different COX-2 inhibitors were all found to be associated with cardiovascular complications, it appears that this is a class effect« [2].

Hur mycket bättre hade det inte varit om Wallentin sagt: »Jag hade fel om klasseffekten. Jag borde inte med mitt namn ha legitimerat Pfizers kampanj i

strid med Läkemedelsverkets försiktighetsprincip, en kampanj vilken lett till att patienter kan ha skadats.»

Normaldos ofarlig?

Instället ger sig Wallentin ut på ny, tunn is. Han försvarar celecoxib [6], denna gång i sk normaldos 200 mg. Den påstås i olika studier inte ha inneburit ökad risk för hjärt-kärlhändelser. Wallentin bortser emellertid från det grundläggande problemet, att de skadliga effekterna av ett läkemedel kan skilja mellan högrisk- och lågriskpatienter och därför inte fångas upp i studier med selekterade patientmaterial. »COX-2 inhibitors were not adequately evaluated in the large number of high-risk patients, 40 percent of users by some estimates, who would eventually take them« [3].

Än mer tveetydigt blir Wallentins tal i det ansade avsnittet med kursivt [6] där han talar om att »ordinära doser« av celecoxib inte ger ökad risk för hjärt-kärlhändelser. Talet om »normaldos« och »ordinära doser« är missledande. Pfizer föreslår i Fass t ex för äldre 200–400 mg och för reumatiker 200–400 mg/dygn. Endast vid artros talar Fass om normaldos 200 mg, men den kan vid otillräcklig effekt ökas till 200 mg 2 gånger dagligen.

Wallentins plädering för det riskfria med celecoxib i »ordinära doser« är ogenomtänkt. Hjärtattacker och stroke var i APC-studien på 400 mg ökade 2,5 gånger jämfört med placebo. Wallentin har vad jag vet ingen dispens från Läkemedelsverkets och EMEAs nya kontraindikationer att COX-2-hämmare inte ska ges vid ischemisk hjärtsjukdom och stroke och ges med försiktighet om patienten har riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Kontraindikationerna är av myndigheterna inte villkorade till dosen!

Antalet skadade i Sverige?

Det är viktigt att uppgifter om antalet skadade patienter förs ut till en bred läkargrupp, som av Pfizer och Wallentin sedan i höstas stimulerats att förskriva Celebra även vid hjärt-kärlsjukdom. Jag efterlyser en skattning från berörda företag och Läkemedelsverket hur många dödade och skadade av rofecoxib och celecoxib vi kan ha och har haft i Sverige. Utgå från patientsammansättningen i APPROVE- och APC-studierna. Har svensk praxis rymt samma typ av patienter? Ta hänsyn t ex till att under 5 år torde i svensk sjukvård just hjärt-kärlsjuka patienter – där läkare inte velat förskriva NSAID på grund av risken för hjärtsvikt – och i övrigt multisjuka äldre vara överrepresenterade med särskild risk för COX-2-biverkningar. Liksom patienter med reumatoid artrit, vilka som grupp redan har en ökad hjärtsjuk-

lighet. Vad tänker Pfizer göra för att varsko de patienter som idag tar Celebra till följd av höstens marknadsföringskampanj, men som inte känner till att de äter ett preparat för vilket de kan ha klara kontraindikationer enligt vad som idag är lege artis?

Jävsbindningar

Wallentin har i sin replik inget att säga om sina bevekelsegrunder för att delta i Pfizers marknadsföring annat än allmänt tal om vikten av samarbete mellan kliniska forskare och läkemedelsindustrin.

Richard Bergström, VD på Läkemedelsindustriföreningen, begriper dock vad det är frågan om [7]. Han skriver: »Det finns en sedan länge etablerad praxis och hävd att när medicinsk expertis uttalar sig i artiklar om produkter så skall eventuella jävsbindningar klart anges, såsom exempelvis sker här i Läkartidningen.« Jag vill påstå att denna praxis inte är etablerad idag men det vore bra om Bergström preciserade sig: Inkluderar han i »artiklar om produkter« industriutgivna tidningar, läkarmedverkan i annonser och reklamutskick och den typ av Pfizerbrev som Wallentin medverkat i?

Wallentins jävsdeklaration i Läkartidningen 9/2005 ger en klar bild av hans

nära allianser till läkemedelsindustrin i allmänhet och till Pfizer i synnerhet, bl a att Wallentin är medlem i en ledningsgrupp i en studie som sponsras av Pfizer och som avser att pröva celecoxib mot NSAID. Hade samma information funnits i Pfizerbrevet den 18/10 2004 som i Läkartidningen hade det varit betydligt lättare för läsaren att värdera integritetsfrågor och relevansen i en universitetsprofessors uttalanden.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Maxwell S, Webb D. COX-2 selective inhibitors – important lessons learned. *Lancet* 2005;365:449-51.
2. Drazen J. COX-2 inhibitors – a lesson in unexpected problems. *N Engl J Med* 2005 Feb 15; [Epub ahead of print]. <http://content.nejm.org/cgi/content>
3. Psaty B, Furberg C. COX-2 inhibitors – lessons in drug safety. *N Engl J Med* 2005 Feb 15; [Epub ahead of print]. <http://content.nejm.org/cgi/content>
4. Dahl E, Lindstrand G. Pfizer svarar Bengt Järhult: Gemensam utmaning utveckla metoder för upptäckt av lågfrekventa biverkningar. *Läkartidningen* 2005; 102:665.
5. Järhult B. Pfizer uppmanas svara på kritik och delta i det offentliga samtalet. *Läkartidningen* 2005;102: 574-5.
6. Wallentin L. Insikter och åsikter om hjärt-kärlsäkerhet med COX-2-hämmare. *Läkartidningen* 2005; 102:666-71.
7. Bergström R. LIF välkomnar förstärkta regler kring jävsfrågor. *Läkartidningen* 2005;102:666.

Replik:

Coxiber idag och i framtiden

I dagsläget ter det sig angeläget att jämföra hjärt-kärleffekterna av den lägsta effektiva dosen av det säkraste NSAID-preparatet med den lägsta effektiva dosen av det säkraste coxibpreparatet för att öka kunskaperna om den bästa behandlingsstrategin.



LARS WALLENTIN professor i kardiologi, chef för Uppsala kliniska forskningscentrum (UCR) lars.wallentin@ucr.uu.se

|| Som framgått av mitt föregående debattinlägg (*Läkartidningen* 9/2005, sidorna 666-71) har under de senaste veckorna presenterats en stort antal nya definitiva och flera preliminära resultat av studier med COX-2-hämmare (coxiber) och NSAID-preparat. Som ett mönster i dessa heterogena studier framträder att behandling med flera COX-2-hämmare varit förenad med en ökad risk för hjärt-kärlkomplikationer. Risken förefaller vara dosberoende – större vid högre doser och längre behandlingstider – och variera mellan olika COX-2-hämmare (högre med rofecoxib). Vid låga doser (t ex 200 mg celecoxib) finns inga

bevis för någon ökad risk – men inte heller några tillräckligt stora studier för att kunna upptäcka biverkningar med mycket låg frekvens. Trots att risken anses bero på en ökad blodproppsbenägenhet, beroende på en avsaknad av COX-1-hämning, är det inte entydigt att samtidig behandling med COX-1-hämmaren ASA skyddar mot dessa händelser. Den underliggande mekanismen är därför fortfarande oklar.

Vid jämförelse med vanliga NSAID-preparat finns inga säkra skillnader annat än för rofecoxib. Till och med det vanligvis säkraste preparatet naproxen har i en enstaka studie haft fler hjärt-kärlbiverkningar än en COX-2 hämmare (celecoxib). Naturligtvis skall tillkomsten av ny kunskap från flera samtidigt presenterade stora kliniska studier leda till omprövning och justering av tidigare bedömningar. Vad bör vi då göra