

psykosociale problemstillinger henvises til et tværfagligt smertecenter. Patienterne skal være somatisk færdigudredte og -behandlede.

Det skal også understreges, at følgende patienter ikke bør henvises: patienter, som ikke er færdigudredte og -behandlede, som ikke er motiverede for smertecenterets tilbud, som har mis- eller overforbrug af medicin og ikke er motiveret for ændringer heraf samt patienter hos hvem smerteproblemet ikke er det dominerende problem ved komorbiditet f.eks. misbrug, sværere angstlidelser, posttraumatisk stresstilstand og personlighedsforstyrrelser.

Det skal til slut understreges, at patienterne sandsynligvis ville kunne profitere af at blive henvist til et tværfagligt smertecenter tidligt i forløbet. Desværre er ventetiden uacceptabel lang i oktober 2005 var den på mellem 18-112 uger.

Korrespondance: *Anders Schou Olesen*, Tværfagligt Smertecenter, Aalborg Sygehus Syd, DK-9000 Aalborg. E-mail: an.anders@nja.dk

Antaget: 19. marts 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Eriksen J, Jensen MK, Sjøgren P et al. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain* 2003;106:221-8.
2. Melzack R. Pain: past, present and future. *Can J Exp Psychol* 1993;47:615-29.
3. Peyron R, Rainville P, Petrovic P et al. Cognitive Modulation of Cortical Responses to Pain. I: Dostrovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, red. *Proceedings of the 10th World Congress of Pain*. Seattle: IASP PRESS, 2003:277-93.
4. Eriksen J, Schou Olesen A, Sjøgren P. Organisation af smerteområdet. I: Jensen TS, Dahl JB, Arendt-Nielsen L, red. *Smertesmerter - en lærebog*. København: FADL's forlag, 2003:379-87.
5. Guidelines for desirable characteristics for pain treatment facilities. Seattle: IASP, 1990.
6. Nicholas M, Molloy A, Tonkin L et al. *Manage your Pain; Practical and positive ways of adapting to chronic pain*. London: Souvenir Press, 2003.

COX-2-hæmmere og andre nonsteroid antiinflammatoriske stoffer – hvad er fremtiden?

Overlæge Peter C. Gøtzsche

H:S Rigshospitalet, Det Nordiske Cochrane Center

Det er påpeget i en nylig parlaments høring, at hverken udviklingen, godkendelsen, markedsføringen eller brugen af lægemidler i tilstrækkelig grad tilgodeser patienternes tarv [1]. Historien om COX-2-hæmmere viser, at der kan være svigt på alle niveauer. Ud fra virkningsmekanismen måtte man forvente, at de ville give færre mavesår, men til gengæld flere arterielle tromboser end andre nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAIDs) [2], og man burde derfor have fokuseret lige så meget på tromboser som på mavesår.

God forsøgsplanlægning indebærer også, at den stikprøve af populationen, man undersøger, er repræsentativ for den population, resultaterne skal gælde for. En opgørelse viste imidlertid, at brugere af COX-2-hæmmere har en otte gange større risiko for at få myokardieinfarkt end de patienter, der indgik i de randomiserede forsøg med rofecoxib [2]. Strategien med at afprøve lægemidler hos forholdsvis raske personer er standard i medicinalindustrien, men den medfører, at mange alvorlige skadevirkninger af lægemidler ikke erkendes. Fremgangsmåden svarer til at afprøve biler, der kun tillades at køre lige ud i første gear og kun i tørvejrs. Så sker der næppe noget uventet, der kunne hæmme salget.

Netop af hensyn til markedsføringen ønskede Merck

Sharp & Dohme (MSD) ikke at studere den kardiovaskulære risiko ved brug af rofecoxib nærmere [3], og Food & Drug Administration (FDA) i USA forlangte heller ikke relevante forsøg. MSD publicerede et forsøg, VIGOR [4], som havde afgørende betydning for salgsarbejdet, men som var meget misvisende [5]. Der var to tabeller med tal for skadevirkninger på mave-tarm-kanalen, men der var ikke nogen tal for tromboser, kun uigennemskuelige procentangivelser af udvalgte trombose mål. Endvidere manglede langt de fleste alvorlige kardiovaskulære tilfælde sammenlignet med de data, firmaet havde indleveret til FDA. Og der var flere alvorlige skadevirkninger uanset årsag i rofecoxib-gruppen end i naproxen-gruppen [4], men det stod der heller ikke noget om i artiklen.

MSD har sponsoreret en lang række videnskabelige artikler, der skulle give lægerne det indtryk, at der ikke var nogen tromboserisiko ved brug af rofecoxib [2]. I 2001 blev der publiceret en metaanalyse af rofecoxib. Analysen havde medarbejdere fra MSD blandt forfatterne, og det blev konkluderet, at stoffet ikke øgede risikoen for arterielle tromboser [6]. I en anden metaanalyse, udført af uafhængige forskere, påviste man derimod en øget risiko, som allerede fremgik af de publikationer, der var tilgængelige for forfatterne af den industrisponsorerede metaanalyse [2]. Der gik imidlertid fire år efter denne viden forelå, før MSD i september 2004 trak præparatet tilbage fra markedet pga. tromboser.

Medicinalfirmaerne var hele tiden bekendt med, at COX-2-hæmmere kunne give tromboser. Allerede i 1996

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

diskuterende forskere i MSD risikoen for myokardieinfarkt [3]. Skadevirkningerne blev imidlertid både bortforklaret og hemmeligholdt. For eksempel fremgår det af New York Times (den 24. april 2005) og intern firmakorrespondance, at en forsker fra MSD i 2000 påpegede, at en patient døde af myokardieinfarkt, hvilket senere blev bekræftet af FDA, men han blev overtruffet af en senior medarbejder, og dødsårsagen blev derefter kaldt »ukendt« i rapporten til FDA »so we don't raise concerns«. MSD skrev manuskriptet til den artikel, der blev publiceret, og nu manglede der tre tilfælde af myokardieinfarkt efter brug af rofecoxib [7].

Pressemeddelelserne var også misvisende. MSD omtalte i 2001 den »favorable kardiovaskulære sikkerhed af Vioxx« [2], og Pfizer fortalte for nylig FDA, at dets egne forsøg ikke havde påvist hjerteproblemer ved brug af celecoxib, selv om man i et af firmaets egne forsøg med Alzheimer-patienter fra 1999 (forsøget blev aldrig publiceret) og andre forsøg havde påvist sådanne problemer.

Markedsføringen af COX-2-hæmmerne (**Figur 1**) var ekstremt aggressiv og vildledende. Dagen efter at FDA havde bedt MSD om at nævne de kardiovaskulære resultater fra VIGOR, instruerede firmaet sine over 3.000 sælgere om, at de *ikke* måtte diskutere dette forsøg med lægerne og gav dem en pamflet, hvori det blev nævnt, at den kardiovaskulære dødelighed ved brug af rofecoxib kun var på en ottendedel af dødeligheden ved brug af andre præparater [9]. Det kan ikke undre, at mange læger fik den opfattelse, at stofferne var harmløse, og indførelsen af COX-2-hæmmerne medførte da også, at det samlede marked for NSAIDs blev betydeligt udvidet. Sammenfaldende hermed steg antallet af hospitalsindlæggelser pga. alvorlige ulcusblødninger. Alt i alt er der derfor ingen tvivl om, at den udbredte brug af disse præparater har været skadelig; de anslås at have medført tusindvis af dødsfald pga. tromboser [1].

Firmaernes handlinger er ikke alle foretaget i god tro [1], og der kom først gang i de relevante afprøvninger, da firmaerne ønskede at udvide markedet til forebyggelse af coloncancer og behandling af Alzheimers sygdom og derfor måtte studere ældre patienter med højere tromboserisiko.

Hvad kan man lære af denne sag?

Nye præparater godkendes på basis af forsøg med nogle få tusinde patienter behandlet i relativt kort tid, selv når man må forvente, at præparatet vil blive anvendt til millioner af patienter igennem mange år. Der burde indgå langt flere patienter i forsøgene, især når det drejer sig om banale lidelser, hvor en sjælden, men livstruende skadevirkning kan medføre, at man ikke ønsker at benytte præparatet. Et modargument er, at det vil være kostbart for industrien og forsinke lanceringen af præparaterne, men – som beskrevet i en britisk parlamentsrapport – bør hensynet til patienterne veje tungere end hensynet til industrien [1]. Et andet argument er, at indrapportering efter markedsføringen vil opfange de vigtigste

Figur 1. I Pfizers reklame for celecoxib står der, at »livet er for langt til at have ondt«. Man kunne passende tilføje: »og for kort til at dø af myokardieinfarkt« (annonce i [8]).



skadevirkninger, der ikke fremgik af de randomiserede forsøg. Dette argument holder imidlertid heller ikke. For eksempel vil en fordobling af risikoen for myokardieinfarkt [2] næppe blive opdaget i et system, der bygger på lægers frivillige indberetninger. Myokardieinfarkt er en hyppig lidelse, og hvornår skulle lægen have mistanke om, at det kunne skyldes et lægemiddel? Dertil kommer, at observationelle sammenligninger er behæftet med betydelige fejlkilder, hvilket industrien selvfølgelig vil påpege, når resultaterne er uvelkomne, og så er vi lige vidt.

Det hævdes undertiden, at det system, vi har, ser ud til at fungere godt. Men argumentet har karakter af et cirkelbevis. Netop fordi langt de fleste lægemidler aldrig har været undersøgt i tilstrækkelig store og relevante patientpopulationer i randomiserede forsøg, ved vi meget lidt om, hvor mange andre lægemidler, der har forårsaget tusindvis af dødsfald. Men vi ved, at skadevirkningerne efter kinidin, klasse 1-antiarytmika og hormonsubstitution efter menopausen har været store, og at det er estimeret, at lægemiddelrelaterede dødsfald er en hyppig dødsårsag.

Med de tilsyneladende omfattende krav, der er til dokumentationen, tror mange patienter og læger, at lægemidler, der er godkendt af myndighederne, er sikre at indtage. Vi bør derfor blive bedre til at informere om, at lægemidler kan være farlige. Vi bør også sikre, at forbruget begrænses mest muligt, og at skadevirkningerne ikke er værre end sygdommen. Det er meget banalt, men vi er langt fra målet. NSAIDs er f.eks. udviklet til brug ved inflammatoriske gigtsygdomme, men hovedforbruget er ved banale smertetilstande, som ofte kunne klares med paracetamol eller ingen behandling.

Myndighederne burde i fremtiden stille krav til industrien om at gennemføre store forsøg, der afspejler virkeligheden, dvs. ofte inkluderer ældre patienter, der er i behandling med flere andre stoffer samtidig. Desuden burde myndighederne sørge for, at alle data om skadevirkninger og alle kliniske forsøgsrapporter stilles til rådighed for offentligheden. Dette gør

Nøglepublikationer i toptidsskrifter var vildledende og præ-senterede udvalgte data.

Forsøgene var ikke repræsentative for patientpopulationen.

undertrykte data om alvorlige skadevirkninger.

Brugen af COX-2-hæmmere har sandsynligvis kostet tusindvis af patienter livet.

Tromboserisikoen for COX-2-hæmmere synes at være en klasseeffekt.

Brugen af COX-2-hæmmere, men også af ældre non-steroide antiinflammatoriske stoffer, hvis tromboserisiko vi ikke kender, bør begrænses mest muligt.

FDA, men kun delvis. For eksempel er data om skadevirkninger for celecoxib mangelfulde og tvetydige, og mange sider om valdecoxib i FDA's rapport er slettet pga. forretningshemmeligheder eller andre konfidentialitetshensyn [10], hvilket firmaer kan gøre ifølge amerikansk lov. De nye initiativer om obligatorisk registrering af alle forsøg, og ikke mindst krav om offentlig adgang til alle forsøgsprotokoller og data [11], vil være befordrende for troværdigheden og patientsikkerheden.

De mange sager om hemmeligholdelse eller forvrængning af vigtige data, også i toptidsskrifter som *New England Journal of Medicine* [4] og *JAMA* for CLASS-forsøget med celecoxib, hvor de publicerede nøgleartikler afveg markant fra de data, der er rapporteret til FDA, fører til den konklusion, at lægemiddelafprøvning burde være en offentlig opgave. De fleste vigtige gennembrud i behandling og forebyggelse er alligevel kommet fra offentligt finansieret forskning.

Sponsoreringen kunne komme både fra industrien og fra det offentlige. I Italien har man skabt en stor offentlig forskningsfond til afprøvninger af lægemidler ved at indføre en skat på lægemiddelreklamer. Det har også været foreslået at indføre en skat på solgte lægemidler; blot en procent ville i Danmark give omkring 150 mio. kr. årligt. Samfundet kunne også sponsorere direkte, endda som en overskudsforretning, idet der bruges alt for mange penge på nye, dyre behandlinger, der reelt ikke er bedre end de eksisterende. Der findes allerede nonprofitselskaber i USA, og ved at lave sine egne forsøg, inden nye stoffer tages i brug, kunne det offentlige undgå mange kostbare fejltagelser. Derved kunne man også sikre sig, at design og analyse af forsøgene ikke var behæftet med bias, og at alle resultater kom frem til glæde for patienterne.

Da det ser ud til, at den øgede tromboserisiko er en klasseeffekt, selv om der formentlig er forskelle mellem stofferne, bør ældre NSAIDs, som også er langt billigere, foretrækkes frem for COX-2-hæmmerne [4]. Men samtidig må det på-

peges, at vi ved meget lidt om tromboserisikoen for de ældre NSAIDs. De bør derfor også bruges mindst muligt.

Korrespondance: *Peter C. Gøtzsche*, Det Nordiske Cochrane Center, Afdeling 7112, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: pcg@cochrane.dk

Antaget: 16. januar 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. House of Commons Health Committee. The Influence of the Pharmaceutical Industry. Fourth Report of Session 2004–05. www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf /apr. 2005.
2. Juni P, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-9.
3. Lenzer J. FDA is incapable of protecting US "against another Vioxx". *BMJ* 2004;329:1253.
4. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
5. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
6. Konstam MA, Weir MR, Reicin A et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-8.
7. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of concern: Bombardier et al., "comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis." *N Engl J Med* 2005;353:2813-4.
8. Dansk Reumatologisk Selskab. *Dansk Reumatologi* nr. 5, 2003:2.
9. Waxman HA. The lessons of Vioxx – drug safety and sales. *N Engl J Med* 2005;352:2576-8.
10. Juni P, Reichenbach S, Egger M. COX 2 inhibitors, traditional NSAIDs, and the heart. *BMJ* 2005; 330:1342-3.
11. Haug C, Gøtzsche PC, Schroeder TV. Registries and registration of clinical trials. *N Engl J Med* 2005;353:2811-2.