

Skandaleoppslag om COX-2-hemmer

Det har vært en eventyrlig vekst i bruken av selektive cyklooksigenase (COX)-2-hemmere siden introduksjonen i Norge for ca. to år siden. Kritiske kommentarer, som også har kommet frem i Tidsskriftet, synes ikke å ha påvirket salgstallene. I juni 2002 braket det løs med anklager på lederplass i *BMJ* om at resultatene fra en av utprøvingene ikke var etterrettelige, og at forskerne bak studien hadde visst om dette hele tiden. Aftenposten fulgte opp med store oppslag om saken 14.6. 2002. Tidsskriftet har bedt Lars Slørdal ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og St. Olavs Hospital i Trondheim om å kommentere saken.

Hemming av enzymet cyklooksigenase (COX), som spiller en nøkkelrolle for syntese av prostaglandiner fra arakidonsyre, er angrepspunktet for klassiske ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID). For mer enn ti år siden oppdaget man at COX finnes i minst to isoformer, som kodes for av forskjellige gener. En av disse formene, COX-1, er et «husholderprotein» som blant annet spiller en viktig regulatorisk rolle for gjennomblødning og beskyttelse av mageslimhinnen, mens isoformen COX-2 er induserbar og settes i sving ved bl.a. betennelsestilstander og cellulær proliferasjon. Denne viktige oppdagelsen lå til grunn for en hypotese om at terapieffektene av ikke-steroide antiinflammatoriske midler ble formidlet via hemming av COX-2, mens disse preparatene bivirkninger kunne tilbakeføres til COX-1-hemming (1). Hypotesen ble imponerende raskt omsatt i praktisk farmakologi.

Våren 2000 ble to selektive COX-2-hemmere introdusert på det norske markedet, celecoxib (Celebra; Pharmacia og Pfizer) og rofecoxib (Vioxx; MSD). Begge de to preparatene ble markedsført i intensive og bredt anlagte kampanjer. Markedsføringstiltakene til hvert av medikamentene ble fulgt av to store firmafinansierte prospektive, randomiserte kliniske studier, hvor hvert av preparatene ble sammenliknet med klassiske NSAID-preparater. Celecoxib ble sammenliknet med ibuprofen eller diklofenac i CLASS (Celecoxib arthritis safety study), og rofecoxib ble sammenliknet med naproksen i den såkalte VIGOR (Vioxx gastrointestinal outcomes research)-studien (2, 3) Begge disse studiene omfattet ca. 8 000 pasienter, og vekten lå hovedsakelig på forekomsten av gastrointestinale bivirkninger. Hovedkonklusjonene fra de to studiene var ikke særlig forskjellige: Pasientene i celecoxib- og rofecoxibgruppene ble rammet av bivirkninger fra gastrointestinkanalen ca. halvparten så ofte som brukere av de eldre

NSAID-midlene. Følgene lot ikke vente på seg, verken i andre land eller i Norge: I markedsføringsåret hadde Celebra og Vioxx til sammen en markedsandel på 7% av det totale antall definerte døgndoser i NSAID-segmentet og en omsetning på ca. 14% av de totalt 192 millioner kroner som representerte apotekenes innkjøpspris i Norge. For fjoråret var de respektive tall for antall definerte døgndoser og apotekenes innkjøpspris henholdsvis 38% og 48%. Samtidig økte den totale bruken av NSAID-preparater, inklusive COX-2-hemmere, fra 56 til 72 DDD/1 000 innbyggere/år fra 2000 til 2001.

Deler av fagmiljøene var ikke like begeistret. I november 2001 publiserte Tidsskriftet en artikkel av den svenske farmakologen Ellen Vinge med den megetsigende tittelen *COX-2-hämmare – Colombi ägg eller kejsarens nya kläder?* (4). Her ble det hevdet at de nye COX-2-hemmerne hadde effekter og bivirkninger av samme omfang som klassiske NSAID-preparater. En separat meddelelse fra Harg & Madsen i samme nummer av Tidsskriftet antydte at COX-2-inhibitorene førte til en økning av kardiovaskulære bivirkninger sammenliknet med forrige generasjons betennelsehemmere (5). Erik Pomp ved RELIS Vest fulgte opp med en grundig vurdering av bivirkningsdata for både celecoxib og rofecoxib, hvor det også ble konkludert med at de nye medikamentene neppe er vesentlig tryggere enn gamle NSAID-preparater (6). Synspunktene reflekterte debatten i internasjonale fagtidsskrifter.

Så langt er det ikke mye som skiller denne historien fra mange andre om nye og «bivirkningsfrie» legemidler. Saken tok en ny vending da Washington Post 5.8. 2001 hevdet at det heftet uregelmessigheter ved *JAMA*-artikkelen om CLASS-studien. Uken etter ble dette fulgt opp i nyhetsspaltene i *BMJ* (7). I novembernummeret av *JAMA*

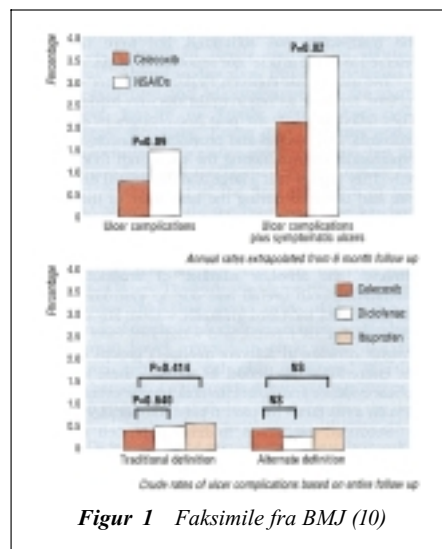
stod det to leserbrev (8, 9) hvor det ble hevdet at data fra CLASS ikke samsvarte med det positive resultatet som ble rapportert i artikkelen til Silverstein og medarbeidere (2). Hovedinnvendingen er at CLASS-studien hadde en observasjonstid som var dobbelt så lang som det som fremgikk av den første rapporten, og at inklusjon av data for det andre halvåret ikke viste de gunstige effektene av celecoxib som var rapportert.

Historien blir gjenfortalt på lederplass i 1. juni-nummeret av *BMJ* (10), og her spares det ikke på kruttet: I forhold til studieprotokollen viser den publiserte CLASS-studien avvik både når det gjelder observasjonstid, endepunkter og statistiske analyser. Det hevdes også at protokollavvikene fører til at resultatene av CLASS fortegnes. En sammenlikning av forekomsten av magesårkomplikasjoner mellom celecoxibgruppen og kontrollgruppene når data er analysert som i CLASS-publikasjonen (2) eller som spesifisert i protokollen (fig 1; henholdsvis øvre og nedre halvdel), viser at dette endrer resultatene dramatisk, og i disfavør av celecoxib.

Her hjemme ble historien gitt stort oppslag i Aftenpostens morgenutgave 14.6. 2002. Pharmacia & Pfizers talsmann, medisinsk direktør Einar Wibe, tilbakeviste kritikken ved å hevde at protokolldeviasjonene i CLASS skyldes at «mange pasienter falt ut i kontrollgruppen. Da var det naturlig å endre den opprinnelige protokollen og presentere resultatene etter et halvt år». Dette er den samme begrunnelse som ble gitt av nøkkelpersoner bak CLASS-studien i *JAMA* i november 2001 (11) og som er blitt tilbakevist av blant andre Jüni og medarbeidere (10) og statistisk ekspertise tilknyttet Federal Drug Administration, også referert i *JAMA* (8).

Det ligger mye lærdom i denne historien. Når store aktører i farmasøytisk industri legger sine ressurser i tunge markedsføringskampanjer, kommer resultatene. I løpet av kort tid gikk COX-2-hemmerne fra intet til å bli markedsledere innen et stort og lukrativt legemiddelsegment. Et annet viktig poeng ligger i publikasjonskulturen: Et respektert tidsskrift, meritterte forskere, store og arbeidsintensive studier og til og med de gullkantete honnørordene «prospektiv» og «randomisert» garanterer ikke for en studies kvalitet og etterrettelighet. Fra autorativt hold uttrykkes det uro over hvordan faglige og kommersielle hensyn sauses sammen i medisinen (12), og vi tåler neppe mange saker som denne. Aktørene bak CLASS-studien har et ansvar som etter min mening utkristalliserer seg i to alternativer: De må forklare avvikene eller trekke tilbake publikasjonen.

Mitt siste poeng i denne omgangen er mer introspektivt og gjelder oss som sitter rettvendt i forhold til reseptblokken: Nye legemidler og nye terapiprinsipper fremstår all-



Figur 1 Faksimile fra *BMJ* (10)



tid i et besnærende lys og gir ofte inntrykk av god effekt og høy sikkerhet. En viktig årsak til dette er studienes inklusjonskriterier: De tar gjerne utgangspunkt i yngre pasienter uten annen sykkelighet og medikamentbruk som behandles over relativt kort tid. Slik var det også i CLASS- og VIGOR-studiene. Viktige risikofaktorer som predisponerer for bivirkninger etter antiinflammatoriske midler inkluderer høy alder, hypertensjon, hjertesvikt, nyrefunksjonsforstyrrelser og diabetes mellitus. Slike pasienter finner vi få av i disse studiepopulasjonene. I tillegg hevdes det at viktige og alvorlige bivirkninger fra COX-2-hemmerne underrapporteres i de studiene som gjøres (13). Foreløpig kan vi fastslå at de nye COX-2-hemmerne er dyre og ikke spesielt effektive, og at vi fremdeles savner sentral informasjon om bivirkningspanorama og sikkerhet. At dette ikke avspeiles i vår forskrivningspraksis, er bekymringsfullt.

Lars Slørdal

Institutt for laboratoriemedisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Medisinsk teknisk forskningssenter
7489 Trondheim

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Jouzeau J-Y, Terlain B, Abid A, Nedelec E, Netter P. Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1997; 53: 563–82.
2. 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. *JAMA* 2000; 284: 1247–55.
3. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of the upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–8.
4. Vinge E. «COX-2-hämmare – Colombi ägg eller kejsarens nya kläder? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3188–90.
5. Harg P, Madsen S. COX-2-hemmere og kardiovaskulære bivirkninger. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3190.
6. Pomp E. En kritisk vurdering av bivirkningsdata for COX-2-hemmere. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 476–80.
7. Gottlieb S. Researchers deny any attempt to mislead the public over JAMA article on arthritis drug. *BMJ* 2001; 323: 301.
8. Hrachovec JB, Mora M. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001; 286: 2398.
9. Wright JM, Perry TL, Bassett KL, Chambers GK. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001; 286: 2398–9.
10. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002; 324: 1287–8.
11. Silverstein F, Simon L, Faich G. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001; 286: 2399–400.
12. Just how tainted has medicine become? *Lancet* 2002; 359: 1167.
13. COX-2 inhibitors update: do journal publications tell the full story? <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter43.htm>

☞ Se også side 1637

Operativ rekonstruksjon av jomfruhinne

Rådet for legeetikk uttrykker skepsis til operativ rekonstruksjon av jomfruhinne.

Spørsmålet om rekonstruksjon av jomfruhinner på innvandrerkvinner er behandlet av Rådet for legeetikk etter en forespørsel fra en privatklinikk i Oslo. Klinikken var bedt av Fylkeslegen i Oslo om å redegjøre for sin virksomhet på dette området i forhold til lovforbudet mot kjønnslemlestelse (1).

I mange kulturer, også den norske, har det tidligere vært vurdert som viktig at bruden var jomfru ved inngåelse av ekteskap. Det fortelles at manglende blodspor på lakenet etter sprenging av jomfruhinnen har vært kamouflert ved deponering av blod fra menneske eller dyr eller annen rød væske i brudesengen for å tilfredsstille brudgommens familie. «Problemet» med manglende jomfruhinne har med andre ord vært løst uten medisinsk intervensjon.

I mange kulturer har endrede seksualvaner, prevensjonsmidler og endret syn på kvinnen og kvinnens seksualitet ført til at de aller fleste kvinner i dag har debutert seksuelt før inngåelse av ekteskap. Kvinner som kommer fra ikke-vestlige kulturer vil preges av den kulturen de vokser opp i også når det gjelder synet på kvinnens rett til seksuell aktivitet før ekteskap.

Mange kvinner med ikke-norsk etnisk bakgrunn inngår arrangerte ekteskap med menn fra de kulturer deres familie har sin tilhørighet i. Her er kyskhetsfor kvinnen før ekteskapet et sentralt krav. Familier er villige til å betale 11 000 kroner for et helt enkelt kirurgisk inngrep, noe som indikerer hvor stor betydning en intakt jomfruhinne har i enkelte miljøer. Seksuell debut før giftermål kan bli sett på som et avtalebrudd i forhold til brudgommens familie og føre til en forringelse av kvinnens verdi som ekteskapspartner. I sjeldne tilfeller vil kvinnen kunne påføres alvorlige og endog livstruende sanksjoner.

Rådet har ingen vanskeligheter med å akseptere at et slikt inngrep i enkelte sjeldne tilfeller utføres der det er overveiende sannsynlig at kvinnen er alvorlig truet som en følge av at hun ikke har intakt jomfruhinne ved inngåelse av ekteskap.

Ytre sett kan rekonstruksjon av jomfruhinne betraktes som likestilt med andre medisinske «forskjønningsinngrep», for eksempel innen kosmetisk kirurgi. Omfanget av kosmetisk kirurgi i den vestlige kultur kan sies å være uttrykk for et kvinneundertrykkende skjønnsideal. Rådet anser like-

vel jomfruhinneplastikk som særlig betenkelig, fordi inngrepet foretas for å løse et kulturelt problem. Fremveksten av en forståelse for at kvinner har krav på å bli akseptert som selvstendige individer og ikke skal måtte tilpasse seg mennenes og familiens behov, vil på denne måten hindres eller forsinkes.

Noen kvinner fra innvandremiljø har selv bedt om at norske leger ikke utfører hyminalplastikk. Det er trukket paralleller til det norske forbudet mot omskjæring av kvinner. Omskjæring av kvinner tar også utgangspunkt i en undertrykkende kulturs forestillinger om hva som er ønskelig – sett fra mannens ståsted. Kvinner blir sett på som annenrangs personer og mindre attraktive som ekteskapspartnere om de ikke tilpasser seg idealene.

Slik Rådet for legeetikk ser det, kan rekonstruksjon av jomfruhinnen neppe sammenliknes med de skadene som kvinnene påføres ved kjønnslemlestelse. Rådets motforestillinger er først og fremst knyttet til operativ rekonstruksjon som en form for medikalisering av et kulturelt problem. Dette problemet må finne sin løsning innenfor kulturen selv. Rådet er også bekymret for den fasttømring en slik virksomhet kan ha på et undertrykkende syn på kvinnen og hennes manglende rett til å betraktes som et selvstendig individ.

Også kvinner som ikke har debutert seksuelt, kan mangle intakt jomfruhinne. I sin ytterste konsekvens må derfor alle kvinner som giftes bort til kulturer der intakt jomfruhinne er viktig, undersøkes og eventuelt behandles for å forhindre straffereaksjon.

– Reidun Førde, Rådet for legeetikk

Litteratur

1. Lov av 15. desember 1995 om forbud mot kjønnslemlestelse.