



Jan Håkansson, distriktsläkare, Krokoms hälsocentral, Krokoms (jan.hakansson@jll.se)



Peter Rosenberg, familjeläkare, Södertulls hälsocentral, Gävle (peter.rosenberg@lg.se)

Fallet Vioxx måste stämma till eftertanke

Merck (i Sverige representerat av Merck Sharp and Dohme [MSD]) meddelade överraskande den 30 september 2004 att företaget drar in Vioxx (rofecoxib) från hela världsmarknaden till följd av ökad risk för allvarliga kardiovaskulära händelser som stroke och hjärtinfarkt [1]. Indragningen baseras på resultat från studien »Adenomatous Polype Prevention on Vioxx« (APPROVe), där rofecoxib 25 mg dagligen jämförts med placebo. Studien gjordes med patienter som haft en polyp i kolon med syfte att se om rofecoxib kunde förhindra utveckling av nya polyper.

Indragningen bedöms vara den största som någonsin gjorts [2]. Mer än 80 miljoner personer beräknas ha använt Vioxx under de fem år läkemedlet varit registrerat. Med facit i hand är det rimligt att ställa frågan om skadorna kunde ha förhindrats eller åtminstone begränsats.

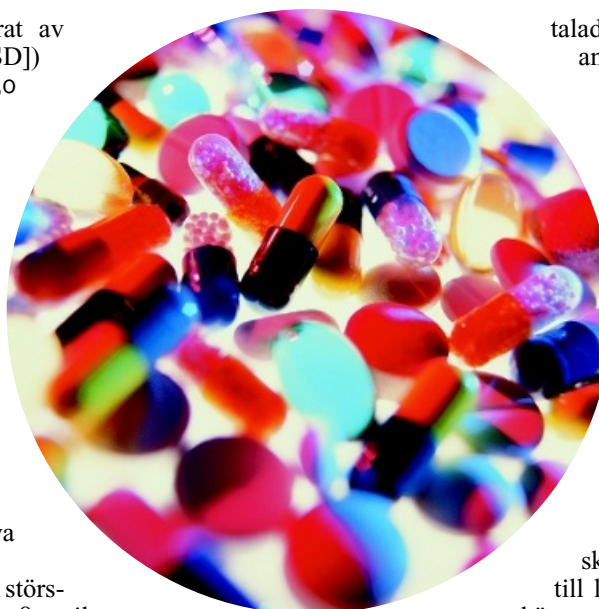
Glättad lansering

Efter en massiv reklamkampanj med ett flertal artiklar i medicinska tidningar, dags- och populärpress, utbildningar, möten och satellit-TV-sända symposier om inflammation och smärta, lanserades de COX-2-selektiva läkemedlen Vioxx (rofecoxib) och Celebra (celecoxib) på den svenska marknaden 1999 respektive 2000. Stark tonvikt lades på att de nya medlen hade färre gastrointestinala biverkningar, medan man

Sammanfattat

Mercks beslut att dra in Vioxx (rofecoxib) från världsmarknaden väcker många frågor om hur marknadsföring och debatt sett ut under läkemedlets korta och turbulenta historia.

Mindre aggressiv marknadsföring och större lyhördhet för kritiska röster hade kunnat begränsa skadornas omfattning.



talade tyst om att biverkningarna från andra organsystem var desamma som hos äldre icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID). När Vioxx lanserades i Sverige

»Välgjorda studier med säkerhetsfrågorna som primär frågeställning är nu den enda möjligheten att rädda de ännu inte indragna COX-2-selektiva hämmarna från medicinhistoriens återvändsgränd.«

FOTO: TEK IMAGE/ SCIENCE PHOTO LIBRARY

skickade MSD ut en sexsidig folder till läkarna. Där framfördes att medlet hämmar COX-2 utan effekt på COX-1. I en figur visades hur COX-1 svarar för de fysiologiska funktionerna magslemhinneskydd, trombocytaggregation och njurfunktion och hur COX-2 svarar för inflammation, smärta och feber.

Sådana förenklade och överdrivna påståenden ledde till en allmän bild av att COX-2-selektiva hämmare generellt hade färre biverkningar än oselektiva NSAID.

Detta medförde tidigt flera allvarliga fall av njursvikt hos patienter som aldrig borde ha fått COX-2-selektiva läkemedel [3].

Företagsinitierade studier med frågetecken

De COX-2-selektiva hämmarnas korta historia har kantats av frågetecken för deras dokumentation och säkerhet. Celebra (celecoxib) hamnade i blåsväder när det uppdagades att en jämförande undersökning mellan celecoxib, ibuprofen och diklofenak (CLASS [4]) redovisats på ett bedrägligt sätt, där data som var ogynnsamma för företaget hade förtigits [5].

Ungefär samtidigt publicerades den första stora jämförande studien mellan rofecoxib och naproxen (VIGOR [6]), där rofecoxib visade sig vara signifikant bättre beträffande risk för gastrointestinala komplikationer, men signifikant sämre beträffande risk för kardiovaskulära komplikationer. Totalt hade de rofecoxibbehandlade i VIGOR-studien drabbats av fler allvarliga biverkningar än de som behandlats med naproxen (skillnaden var inte signifikant).

Ett flertal studier med olika metodik förstärkte därefter misstanken att behandling med rofecoxib ökar risken för kar-

diovaskulära komplikationer [7, 8]. Merck replikerade med olika argument

- att naproxen tycks ha en kardioprotektiv effekt
- att patienter med kardiovaskulär risk borde ha behandlats med lågdos acetylsalicylsyra
- att studierna på olika sätt hade otillförlitlig design.

Ständigt framförde företaget att det inte fanns några belägg för att resultaten kunde förklaras med att rofecoxib kunde vara skadligt från kardiovaskulär synpunkt.

Men efter APPROVe-studien blev det omöjligt för Merck att förneka riskerna, och läkemedlet drogs omedelbart in.

Den svenska debatten

I Sverige har COX-2-selektiva läkemedel inte varit en lika stor försäljningssuccé som i USA, där preparaten kunnat marknadsföras även direkt till konsumenterna. Merck beräknas ha avsatt över 100 miljoner US-dollar årligen i direktreklam till allmänheten [2].

Hösten 2002 publicerade vi artiklar i Läkartidningen [9] och AllmänMedicin [10], där vi påtalade de kardiovaskulära riskerna med rofecoxib. En expertgrupp från Socialstyrelsen med uppdrag att värdera för- och nackdelar med COX-2-selektiva läkemedel kom fram till liknande slutsatser [11].

De bemöttes med ovanstående standardargument från tillverkaren [12, 13] och dess svenska tillskyndare. »Farhågorna kan vara överdrivna«, hävdades i en artikel i Läkartidningen [14].

Säkerhetsstudier borde ha genomförts

Vi frågar oss nu varför inte studier med säkerhetsfrågan som primärt effektmått genomfördes, när oron för kardiovaskulära biverkningar uppdagades efter publiceringen av VIGOR. Sådana studier med patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom borde på ett tidigare stadium än som nu blev fallet ha kunnat bekräfta eller avfärda misstankarna. I stället initierade Merck studier där patienter med ökad kardiovaskulär risk exkluderades eller rekommenderades att använda acetylsalicylsyra. Ett tillägg av acetylsalicylsyra gör ju att själva poängen med selektiv COX-2-hämning försvinner. Samtidigt informerade företaget läkemedelsförskrivare att det inte fanns någon ökad risk för kardiovaskulära komplikationer.

Med en studie på riskpatienter skulle något tusental personer under kontrollerade former ha exponerats för en risk, med möjlighet att dra i nödbromsen om risken visade sig vara för stor. Nu kom i stället miljontals patienter att exponeras för samma risk under helt okontrollerade former. Ansvaret för att sådana studier inte genomfördes vilar tungt både på Merck och på de regulatoriska myndigheterna. Det var närmast en tillfällighet att APPROVe-studien, som inte primärt var inriktad på säkerhetsfrågan, till sist blev Vioxx fall.

Välgjorda studier med säkerhetsfrågorna som primär frågeställning är nu den enda möjligheten att rädda de ännu inte indragna COX-2-selektiva hämmarna från medicinhistoriens återvändsgränd.

Vilka lärdomar bör vi dra?

Vioxx korta och turbulenta gästspel på läkemedelsmarknaden ger anledning till reflexion över den komplicerade balansen mellan företag som agerar på en kommersiell marknad, myndigheter som ska bevaka allmänhetens intressen och en sjukvård, som finansieras med offentliga medel. Vi uppmanar aktörerna att dra lärdom av det som hänt:

Läkarkåren

- Nya behandlingsprinciper, som är teoretiskt tilltalande men

ofullständigt prövade i klinisk praxis, bör användas restriktivt innan tillräckligt stora och välgjorda studier på kliniskt relevanta resultatmått och säkerhet föreligger. Ett annat exempel på en sådan läkemedelsgrupp är glitazoner vid typ 2-diabetes.

- Information och utbildning bör i större utsträckning inhämtas från producentobundna källor.
- Beredskapen för att rapportera misstänkta biverkningar av nya läkemedel bör vara högre än vad den är i dag.

Myndigheterna

- Aktiv information till förskrivarna att använda välbeprövade läkemedel i första hand.
- Begränsning av förskrivningsindikationerna till sådana där dokumenterad nytta är väsentligt större än kända eller möjliga risker.
- Initiera studier med syfte att besvara viktiga frågor som inte är av kommersiellt intresse för läkemedelsindustrin.

Läkemedelsföretagen

- Mer balanserad marknadsföring av nya läkemedel.
- Större lyhörddhet för signaler som kan tyda på oföretsedda risker.
- Större ödmjukhet mot kritiska röster.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Båda författarna är medlemmar i Svensk förening för allmänmedicin läkemedelsråd (SFAM.L). Jan Håkansson är ordförande i Jämtlands läns läkemedelskommitté, Peter Rosenberg är informationsläkare i Gävleborgs läns läkemedelskommitté.

Referenser

2. Topol EJ. Failing the public health – rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351:1707-9.
7. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
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.
10. Håkansson J, Rosenberg P. Är coxiber bättre än traditionella NSAID? *AllmänMedicin* 2002;23:208-13.
14. Oliw E, Aly A. Coxiber och risken för hjärtinfarkt – farhågorna kan vara överdrivna. *Läkartidningen* 2002;99:5082-7.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista