

Vioxx-saken er tankevekkende – ikke fordi den er spesiell, men fordi den er typisk

## Forventninger, forhåpninger – og fortjeneste

I mai 1999 ble rofecoxib (Vioxx) gitt markedsførings-tillatelse i USA. 30.9. 2004 trakk MSD medikamentet fra markedet med øyeblikkelig virkning pga. påvist økt risiko for hjerteinfarkt og hjerneslag. Selskapets børsverdi sank med 27 milliarder amerikanske dollar fra den ene dagen til den andre. I løpet av fem år hadde over 80 millioner pasienter brukt rofecoxib. Omsetningen i 2003 var på over 2,5 milliarder dollar (1) – 120 millioner kroner bare i Norge (2). Hvordan kan et medikament gå fra å være et av verdens mest populære til å bli oppfattet som så farlig at det må trekkes fra markedet – nærmest over natten?

Det var knyttet store forhåpninger til de selektive COX-2-hemmerne da de ble utviklet i slutten av 1990-årene. Alle behandlingsalternativene for pasienter med kroniske smerter var beheftet med store bivirkninger. De ikke-steroide antiinflammatoriske medikamentene (NSAID) hemmet enzymet syklookygenase (COX) som spiller en nøkkelrolle i prostaglandinsyntesen (3). Problemet var at de også gav alvorlige, gastrointestinale bivirkninger, særlig i form av magesår. Mye tydet på at terapieffektene av ikke-steroide antiinflammatoriske medikamenter ble formidlet via hemming av COX-2, mens bivirkningene skyldtes COX-1-hemming (4). Hvis man kunne hemme COX-2 selektivt, kunne man få smertestillende effekt på tilstander preget av inflammasjon, f.eks. artrose og artritt – uten bivirkningene fra gastrointestinaltractus. Allerede i 1999 ble de første selektive COX-2-hemmerne, celecoxib (Celebra) og rofecoxib (Vioxx) godkjent i USA, våren 2000 også av norske legemiddelmyndigheter. Tillatelsen ble fulgt av massive markedsførings-tiltak og omsetningen økte raskt (1, 3, 5). Pasientene ble bedre og bivirkningene færre – trodde man.

Først høsten 2000 ble de to første randomiserte kliniske studiene – CLASS og VIGOR – publisert. Der ble effekten av celecoxib og rofecoxib sammenliknet med klassiske NSAID-preparater (6, 7). Hovedkonklusjonene var ganske like: Effekten av medikamentene var ikke signifikant bedre enn effekten av de tradisjonelle NSAID-preparatene, men det var noe færre gastrointestinale blødninger, iallfall ved bruk av rofecoxib. Det var også noen flere kardiovaskulære hendelser ved bruk av rofecoxib, men studien var ikke utformet med tanke på å avsløre slike hendelser, og funnet ble i første omgang definert som ikke-konklusivt. I løpet av de neste par årene ble en rekke artikler publisert både i Tidsskriftet og internasjonalt der disse funnene ble understreket (5, 8–11). Den tilgjengelige informasjonen ved utgangen av 2001 tilsa at de selektive COX-2-hemmerne kunne være gunstige hos pasienter med særlig risiko for gastrointestinale blødninger, men at man måtte være årvåken i forhold til komplikasjoner fra hjerte og kar (9). I forhold til dokumentasjonen som forelå, ville man vente to ting: For det første at det ble igangsatt prospektive studier der man undersøkte hvordan de selektive COX-2-hemmerne virket på hjerte og kar. For det andre at salget – iallfall på blåresept – ville bli begrenset til en liten gruppe pasienter med kroniske smerter. Ingen av delene skjedde. Legemiddelfirmaene fortsatte sin aggressive markedsføring rettet mot leger og pasienter. Celecoxib og rofecoxib ble fremstilt som mer effektive og nærmest bivirkningsfrie (5). Kampanjene virket, og salget var eventyrlig.

Høsten 2004 hadde man altså lenge vært klar over både effekter og bivirkningsprofil inkludert den økte risikoen for hjerte- og karkomplikasjoner. Så hva skjedde som gjorde at MSD trakk Vioxx fra markedet? Årsaken var ikke systematiske undersøkelser av bivirkningsprofilen, men et tilfeldig funn fra en studie – APPROVe – der man undersøkte rofecoxibs effekt på noe helt annet – nemlig tarm-polypper (1, 5, 12). Tilbaketrekingen av Vioxx er den største tilbaketreking av et reseptbelagt legemiddel noensinne. Det er mye å lære av denne saken. Når det gis markedsføringstillatelse for nye medikamenter, forventer både leger og pasienter at sikkerhet og effekt er nøye vurdert av legemiddelmyndighetene, og at dette følges opp og revideres etter hvert som ny dokumentasjon kommer til. Mye tyder på at kontrollinstansene ikke har fungert tilfredsstillende, f.eks. det amerikanske Food and Drug Administration. Aggressiv markedsføring virker dessuten bedre enn kjølige analyser – også på leger. En studie publisert i Tidsskriftet i 2003 viste at allmennleger hadde et overdrevent positivt syn på virknings- og bivirkningsprofil av de selektive COX-2-hemmerne (13).

Forhåpninger hos en hardt prøvet pasientgruppe kombinert med forventninger om profitt hos en legemiddelprodusent, er en potent allianse som vil drive tolkingen av data i en bestemt retning. Forholdet er ingen unnskyldning for at firmaer lar være å undersøke bivirkninger nærmere eller lar være å videreformidle dem, men en forklaring. Det som skal balansere dette, er en saklig og uavhengig faglig vurdering hos legemiddelmyndigheter som godkjenner preparater og hos enkeltleger som forvalter ordningen gjennom forskrivning. For pasienters sikkerhet er det avgjørende at denne balansen eksisterer og fungerer.

**Charlotte Haug**  
redaktør

### Litteratur

1. Topol E. Failing the public health – rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351: 1707–9.
2. LMI. Tall og fakta 2004. [www.lmi.no](http://www.lmi.no) (20.11.2004).
3. Slørdal L. Skandaleoppslag om COX-2-hemmer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1708–9.
4. Jouzeau J-Y, Terlain B, Abid A et al. Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1997; 53: 563–82.
5. FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1709–11.
6. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JLA et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247–55.
7. Bombardier C, Laine L, Reicin A 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.
8. Vinge E. «COX-2-hämmare – Colombi ägg eller kejsarens nya kläder? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3188–90.
9. Harg P, Madsen S. COX-2-hemmere og kardiovaskulære bivirkninger. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3190.
10. Pomp E. En kritisk vurdering av bivirkningsdata for COX-2-hemmere. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 476–80.
11. Mukherjee DM, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–9.
12. Laake JH. Den enes død, den annens brød. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 3095.
13. Eriksen SA, Nilsen JS, Spigset O et al. Selektive COX-2-hemmere – holdninger og forskrivningspraksis blant allmennpraktikere. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1334–7.