

Hvordan opplevde pasientene tilbaketrekkingen av Vioxx?

Sammendrag

Bakgrunn. Tilbaketrekkingen av Vioxx (rofecoxib) fra verdensmarkedet på grunn av kardiovaskulære bivirkninger berørte mange pasienter og utløste store oppslag i mediene.

Materiale og metode. Ved fire legesentre ble 287 pasienter som hadde fått Vioxx på blåresept i 2004, identifisert ut fra legenes journaler. Ca. tre måneder etter tilbaketrekkingen fikk de tilsendt et spørreskjema som tok opp ulike forhold rundt deres bruk av rofecoxib, hvordan de følte og handlet ved tilbaketrekkingen av midlet, og hva de mener burde være fastlegens oppgaver i denne saken.

Resultater. Utfylt svarskjema innkom fra 139 pasienter (48 %). 59 av disse (55 %) var blitt svært engstelige over medieoppslagene. 21 pasienter (15 %) hadde mottatt informasjon fra egen fastlege om tilbaketrekkingen, mens 96 (69 %) etterlyste slik informasjon. 59 pasienter (42 %) kunne ikke godtgjøre at kriteriene i blåreseptforskriften var oppfylt.

Fortolkning. Medieoppslagene skapte angst og bekymringer blant pasientene, som mener de burde fått mer aktiv informasjon fra egen fastlege da Vioxx ble trukket. Med bedre rutiner og tilpasset dataverktøy kunne fastlegene møtt pasientenes ønske om tidlig informasjon. Forskrivning av rofecoxib på blåresept uten at formelle refusjonskriterier var godtgjort, kan ha vært utbredt.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

30.9. 2004 trakk legemiddelfirmaet Merck den selektive cyklooksygenase-2-hemmeren (COX-2-hemmeren) rofecoxib (Vioxx) fra verdensmarkedet pga. kardiovaskulære bivirkninger (1). Det var den da upubliserte APPROVe-studien som hadde vist at midlet gav betydelig økt risiko for trombotisk sykdom (2). Helt fra 2000 var det meldt om økt forekomst av kardiovaskulære bivirkninger ved bruk av COX-2-hemmere (3–5) uten at dette medførte mer restriktivt bruk (6). I Norge ble COX-2-hemmere gjenstand for generell refusjon, men med skjerpede refusjonskriterier sammenliknet med tradisjonelle ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID). Til tross for de skjerpede refusjonskriteriene økte salget av COX-2-hemmere i Norge langt mer enn den tilsvarende reduksjon av NSAID-midler (6).

På tilbaketrekkingstidspunktet hadde mer enn 80 millioner mennesker på verdensbasis brukt rofecoxib (7), og i 2003 brukte rundt 32 000 norske pasienter rofecoxib (6). Nyheten om tilbaketrekkingen ble formidlet gjennom store medieoppslag (8) og allmennleger ble kontaktet av engstelige pasienter (9).

Hvordan fikk norske pasienter kunnskap om tilbaketrekkingen av rofecoxib, og hvordan reagerte de på at medisinen de brukte kunne være farlig? Hva gjorde de i forhold til egen bruk av midlet, og hva ønsket pasientene at fastlegens rolle burde være? For å få svar på disse spørsmålene og for å få et inntrykk av i hvilken grad de formelle krav for å få rofecoxib på blåresept var oppfylt, gjennomførte vi en spørreundersøkelse til tidligere rofecoxibbrukere i egen og nærliggende legepraksiser.

Metode og materiale

Leger fra fire legesentre med til sammen 17 leger deltok i undersøkelsen. Legene utgjorde en etterutdanningsgruppe i Skedsmo kommune i Akershus. Alle var tilsluttet fastlegeordningen med en gjennomsnittelig listestørrelse per lege på rundt 1 400 pasienter.

Et spørreskjema ble utarbeidet beregnet på pasienter i egen praksis som hadde fått forskrevet rofecoxib på blåresept i løpet 2004. Skjemaet inneholdt til sammen 21 spørsmål (ramme 1). Spørreskjemaet var laget slik at det ble sendt fra og returnert til egen lege. På skjemaet kunne pasientene gi sitt skriftlige samtykke til at opplysningene kunne benyttes i en vitenskapelig undersøkelse. Den delen av spørreskjemaet som hadde personopplysninger, ble da klippet

bort slik at bare pasientens alder og kjønn var bevart i skjemaer som inngikk i studien.

Identifisering av aktuelle pasienter i legenes elektroniske pasientjournaler ble gjort ved at legesentrene fikk en diskett med en såkalt SQL-spørring (Structured Query Language) tilrettelagt for uttrekk i vedkommendes journalprogram. På de fire legesentrene ble det på denne måten identifisert 287 pasienter som hadde fått forskrevet rofecoxib på blåresept i perioden 1.1.–30.9. 2004. Spørreskjema ble sendt disse pasientene i løpet av desember 2004 og januar 2005. Det ble ikke foretatt purringer. Utfylte svarskjemaer som inngikk i studien, ble kodet og analysert i statistikkprogrammet SPSS. For pasientens gradering av egen allmenntilstand ble en visuell analog skala fra 1 (kunne ikke vært verre) til 10 (kunne ikke vært bedre) benyttet. Under analysen ble avkrysning på 4 eller lavere kodet som redusert eller dårlig allmenntilstand.

Resultater

Det kom inn svar fra 140 pasienter (49 %). Ingen av disse reserverte seg mot at de anonymiserte svarskjemaene kunne bli benyttet i studien. Av de 140 utfylte svarskjemaene var ett så mangelfullt fylt ut at dette ble ekskludert fra videre analyser. Den typiske pasienten var en kvinne i 60-årsalderen som hadde tatt rofecoxib i halvannet år på grunn av artroseplager. Om lag 40 % av pasienter oppgav ingen eller bare liten effekt av midlet. Fire hadde hatt blodproppsykdom (hvorav to hjerteinfarkt) under samtidig rofecoxibbruk, mot sju tilfeller (hvorav tre hjerteinfarkt) i årene før bruk av rofecoxib.

59 pasienter (55 %) svarte at de ble svært engstelige da de fikk høre at rofecoxib kunne være farlig å bruke. 96 (69 %) mente at det var ønskelig at fastlegen straks informerte aktuelle pasienter skriftlig når et legemiddel som pasienten bruker, brått blir fjernet fra markedet pga. bivirkninger, men bare 21 (15 %) hadde fått slik informasjon. 88 (63 %) oppgav å ha kastet eller levert inn til apoteket de rofecoxibtablettene de hadde til



Hovedbudskap

- Fastleger oppfyller ikke pasienters forventninger om rask informasjon i forbindelse med medieoppslag om farlige medikamenter

Sture Rognstad

sture.rogstad@medisin.uio.no

Jørund Straand

Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin
Universitetet i Oslo
Postboks 1130 Blindern
0318 Oslo

Tabell 1 Pasientrapportert grunn for bruk og tilstedeværelse av nødvendige tilleggs-kriterier i forhold til vilkår for forskrivning på blåresept hos 139 brukere av rofecoxib (Vioxx) i norsk allmennpraksis

Kriterium	Antall	(%)
Artrose/artritt ¹	89	(67)
Dårlig allmenntilstand ^{2, 3}	14	(18)
Halsbrann/magesår ³	53	(66)
Bruk av kortisonpiller ³	40	(50)
Pasienter der det var sannsynliggjort at vilkårene for rofecoxib på blåresept var oppfylt	80	(59)

¹ Refusjonsreglene § 9 pkt. 17 og pkt. 35

² Skåre 1–4 på VAS-skala fra 1 (kunne ikke vært verre) til 10 (kunne ikke vært bedre)

³ Tilleggs-kriterium

overs, mens seks pasienter ville bruke de tablettene de hadde igjen. Etter tilbaketrekkingen av rofecoxib hadde 38 pasienter (28 %) fått utskrevet en annen COX-2-hemmer som erstatning, 38 (45 %) et tradisjonelt NSAID-preparat og 11 (13 %) glukosamin.

Kriteriene og pasientenes egne angivelser av begrunnelse for forskrivningen er gjengitt i tabell 1. 59 pasienter (42 %) hadde fått

rofecoxib på blåresept uten at pasientene kunne godtgjøre at kriteriene i blåreseptforskriften var sannsynliggjort oppfylt.

Diskusjon

Svarprosenten i denne studien er relativt lav. Utgangspunktet var et kvalitetssikringsprosjekt med basis i egne pasienter. Spørreskjemaet ble sendt pasientene på et ugunstig tidspunkt, rundt juletid, og vi foretok ingen purringer. Vi tror likevel at resultatene gir nyttig informasjon om bruk av rofecoxib i norsk allmennpraksis og om hvordan pasienter opplevde medieoppstyret rundt tilbaketrekkingen av dette legemidlet.

Etter at midlene ble lansert i 2000, var salget av COX-2-hemmere i Norge betydelig. Dette salget kom som et tillegg til de tradisjonelle NSAID-preparatene (7). En av grunnene til salgssuksessen kan være god effekt. Av dem som besvarte vårt spørreskjema, svarte imidlertid om lag 40 % at de bare hadde opplevd liten eller ingen effekt av rofecoxib. At så mange som en tredel oppgav diagnoser som «muskel- og skjelettsmerter», «fibromyalgi» og «ryggsmarter» som årsak til egen bruk av rofecoxib, kan skyldes at pasientene ikke var informert om legens diagnostiske grunnlag for forskrivning. En annen mulighet er at mange leger – i sin rolle som «pasientens advokat» – kan ha «strukket» refusjonsreglene. At en vesentlig andel av pasienter med gyldig diagnostisk hovedindikasjon ikke kunne godtgjøre at de medisinske tilleggs-kriteriene for refusjon var oppfylt, peker også i retning av en viss utglidning i forhold til refusjonskriteriene.

Sammenliknet med refusjonsreglene for tradisjonelle NSAID-midler, var kriteriene for refusjon av COX-2-hemmere på blåresept skjerpet. Refusjonsforskriftenes tilleggs-kriterium om «betydelig redusert allmenntilstand» er basert på legens skjønn og ikke uten videre enkelt å etterprøve ved å spørre pasientene. Vi valgte å la «betydelig nedsatt allmenntilstand» omfatte gruppen som krysset av mellom fra og med 1 til og med 4 på en skala 1–10. Vi antar at vår definisjon her trolig ikke vil underestimere andelen med objektivt markert nedsatt allmenntilstand. Sett i ettertid er det grunn til å stille spørsmål ved relevansen av dette kriteriet. Kravet om nedsatt allmenntilstand bidrog trolig til at pasienter med spesiell risiko for kardiovaskulære bivirkninger i større grad nettopp fikk forskrevet rofecoxib. Selv om vi tolker våre funn som pekende i retning av en utglidning av legers forskrivningspraksis i forhold til refusjonsreglene, gir ikke denne begrensede studien grunnlag for å gi et anslag om i hvilken grad allmennleger i sin alminnelighet skrev ut rofecoxib på blåresept i strid med refusjonsreglene. Men resultatene våre stemmer godt med egen erfaring fra klinisk praksis. Om vårt inntrykk her er korrekt, har dette trolig sammenheng med intens markedsføring og påvirkning fra toneangivende spesialister (10). Kollegers

praksis og pasienters etterspørsel kan også ha vært viktige faktorer (11, 12).

Over halvparten av pasientene ble svært engstelige, men bare et fåtall (15 %) fikk snakke med fastlegen om dette. Dette passer dårlig med pasienters forventninger til fastlegen ved at mange savnet en umiddelbar og skriftlig melding fra fastlegen ved slike tilfeller. Denne type forventninger til egen fastlege er det ikke enkelt å leve opp til. Vår erfaring er at det å «hente ut» de aktuelle pasientene fra journalsystemet er både omstendelig og tidkrevende. Det er mulig at elektroniske datajournalsystemer og moderne informasjonsteknologi kan tilpasses pasientenes behov for slik informasjon langt bedre enn i dag (13–15).

Manuskriptet ble godkjent 17.3. 2006.

Vi takker Svein Gjelstad for utvikling av data-programmet som var tilpasset denne undersøkelsen, og kolleger på Skjetten legesenter, Skedsmorkorset legesenter, Torvet legesenter og Lillestrøm legesenter for bistand ved data-innsamlingen.

Litteratur

1. Merck & Co. Merck announces voluntary worldwide withdrawal of Vioxx. 30.9.2004. www.vioxx.com/rofecoxib/vioxx/consumer/index.jsp (17.8.2005).
2. Bresalier R, Sandler R, Quan Hui et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–102.
3. Mukherjee D, Nissen S. Risk of cardiovascular events associated with selective cox-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–9.
4. Bombardier C, Loren L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–8.
5. Giles J, Bathon J. Cardiovascular risk of selective Cox-2 inhibitors: Facts or fiction? *John Hopkins Arthritis website* 23.5.2004. www.hopkins-arthritis.com/jhmi.edu/news_archive/2005/cardiac_risk_cox2.html (5.4.2005).
6. Legemiddelforbruket i Norge 2000–2004. *Legemiddelstatistikk* 2005. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2005.
7. Topol E. Failing the public health – rofecoxib, Merck and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351: 1707–9.
8. 35 000 nordmenn må skifte medisin. *Aftenposten (morgenutgave)* 30.9.2004.
9. Aarvig S, Nilsen L, Henriksen K et al. Mediene styrer arbeidsdagen. *Dagens Medisin* 24.6.2005.
10. Greenwood J. *Marketing medicines*. London: Remit Consultants, 1991.
11. Prosser H, Almond S, Walley T. Influences on GPs' decision to prescribe new drugs – the importance of who says what. *Fam Pract* 2003; 20: 61–8.
12. McGettigan P, Golden J, Fryer J et al. Prescribers prefer people: the sources of information used by doctors for prescribing suggest that the medium is more important than the message. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 184–9.
13. Jain A, Atreja A, Harris C et al. Responding to the rofecoxib withdrawal crisis: a new model for notifying patients at risk and their health care providers. *Ann Intern Med* 2005; 142: 182–6.
14. Badget R, Mulrow C. Using information technology to transfer knowledge: a medical institution steps up to the plate. *Ann Intern Med* 2005; 142: 220–1.
15. Straand J. Reseptregisteret kan redde liv. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2469.

Ramme 1

Temaer i spørreskjemaet

- Varighet av Vioxx-bruk før 1.10. 2004
- Hvilken lege skrev ut Vioxx første gang?
- Hva var grunnen til bruk av Vioxx?
- Effekt på symptomene?
- Bivirkninger?
- Tidligere magesår, dyspepsi eller bruk av kortisonpiller?
- Egen vurdering av allmenntilstand (VAS-skala: Beskriv egen allmenntilstand ved å krysse av fra 1 til 10, hvor 1 = kunne ikke vært verre, og 10 = kunne ikke vært bedre)
- Hvor fikk du informasjon om at Vioxx var fjernet fra markedet?
- Tidligere hjerteinfarkt? Når?
- Tidligere blodproppsykdom utenfor hjertet? Når?
- Ta stilling til følgende utsagn (passer ikke, passer litt, passer bra, ingen mening):
Risiko med Vioxx gav ikke grunn til bekymring
Vi bør tilbys de nyeste legemidlene
Leger bør ikke bruke legemidler vi ikke kjenner sikkerheten til
Fastlegen bør informere pasienten straks legemidler fjernes fra markedet
- Hva gjorde du med din Vioxx-bruk da nyheten om tilbaketrekking kom?
- Hvilke alternative behandlinger ble iverksatt?