

Vioxx[®] - víti til varnaðar?

Þann 30. september síðastliðinn bárust þau óvenjulegu tíðindi að framleiðandi rófecoxíbs (Vioxx[®]), lyfjafyrirtækið Merck, Sharp & Dohme hafi tekið lyfið af markaði vegna nýrra upplýsinga um aukna áhættu af völdum blóðsegamyndunar, kransæðastíflu og heilablóðfalla. Rófecoxíð er í flokki sýkló-oxýgenasa 2 hemla (coxíð) og var hið fyrsta þeirra á markaði. Þessi lyfjaflokkur kom fram fyrir fimm árum og fékk rófecoxíð markaðsleyfi á Íslandi í mars árið 2000. Lyfið naut strax mikillar hylli hér á landi sem annars staðar, enda var gengið fram af krafti við markaðssetningu lyfsins. Söluverðmæti lyfjaflokksins hér á landi árið 2003 var rúmlega 250 milljónir. Hélt rófecoxíð nokkuð öruggri forystu þótt celecoxíð (Celebra) hafi sótt á undanfarin tvö ár. Söluverðmæti lyfjaflokksins fyrstu sex mánuði ársins 2004 mun vera um 120 milljónir. Íslenskir lækningar, og reyndar sjúklingar líka, tóku því mjög vel við sér í þessu efni. Við vorum reyndar ekki ein á báti þar, en stóðum mjög framarlega í flokki.

Eins og öllum læknum er kunnugt byggðist markaðssetning coxíðlyfjanna einkum á tvennu. Þau væru jafngóð eða betri gigtarlyf en eldri bólgueyðandi lyf og þau yllu marktækt færri aukaverkunum frá meltingarfærum, einkum maga og skeifugörn. Var þetta byggt á góðum rannsóknum. Fljótlega kom þó í ljós að bólgueyðandi áhrif voru síst betri en fyrri lyfja. Ennfremur komu fram vísbendingar um að notkun rófecoxíð tengdist áður óþekktri aukningu í tíðni kransæðastíflu væri það borið saman við naproxen (1). Ekki var ljóst hvort þessa miklu aukningu á tíðni kransæðastíflna mætti rekja til rófecoxíbs beint eða hvort ástæðan væri að samanburðarlyfið naproxen hefði áhrif til hins gagnstæða vegna verkunar sinnar á blóðflögur. Fljótlega bættust ný coxíðlyf í hópinn og hér á landi eru nú skráð fimm, þ.e. etoricoxíð (Arcoxia), parecoxíð (Dinastat) og valdecoxíð (Bextra), auk þeirra sem fyrir voru, rófecoxíð og celecoxíð, en þau hafa í reynd einokað markaðinn hér. Lumiracoxíð hefur hins vegar ekki verið skráð á Íslandi, en það er sértækasti sýkló-oxýgenasa 2 hemillinn sem nú er á markaði. Það lyf var rannsakað sérstaklega og borið saman við íbúprófen og naproxen í stórri framsýnni rannsókn á rúmlega 18000 sjúklingum (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (Target)). Rúmlega 18 þúsund sjúklingar tóku þátt í þessum rannsóknum og voru niðurstöðurnar birtar í Lancet síðsumars (2, 3) Í stuttu máli leiddu þessar rannsóknir í ljós að kransæðastíflutíðni var hærri hjá þeim sem tóku lumiracoxíð miðað við þá sem tóku naproxen, en minni miðað við þá sem tóku íbúprófen, en munurinn var ekki tölfræðilega marktækur.

Þessar rannsóknir urðu tilefni til ritunar leiðara í Lancet (4). Þar var réttilega vakin athygli á því að nærfeilt allir sjúklingar sem höfðu kransæðastíflu, heilablóðfall, höfðu undirgengist kransæðaaðgerð eða voru með hjartabilun, voru útilokaðir frá rannsókninni. Þrátt fyrir það voru vísbendingar úr rannsókninni mjög í þá veru sem áður hafði komið fram, að hætta á kransæðastíflu væri aukin, einkum þegar naproxen er notað til viðmiðunar og lágskammtaaspirín ekki gefið með. Ennfremur hafa komið fram áhrif rófecoxíð til hækkunar blóðþrýstings og versnandi hjartabilunar í minni rannsóknum (4). Ennfremur hafa litlar rannsóknir leitt í ljós áhrif annarra coxíðlyfja til aukningar á tíðni blóðsegasjúkdóma (4). Því lá það fyrir að sterkur grunur lék á að coxíðlyf, einkum rófecoxíð, gætu aukið tíðni á hjarta- og æðasjúkdómum.

Í TARGET-rannsókninni (2, 3) kom einnig fram að áhrif lumiracoxíbs á tíðni maga- og skeifugarnarsára hjá sjúklingum sem tóku coxíðlyf var vissulega minni en þeirra sem ekki tóku það eins og komið hefur fram í flestum fyrri rannsóknum. Hins vegar var athyglisvert að hjá þeim fjórðungi sjúklinganna sem tóku lágskammta aspirín urðu jákvæð áhrif coxíðlyfsins á sársjúkdóm ekki lengur marktæk (2). Því er nokkuð ljóst að hjá sjúklingum sem taka lágskammtaaspirín er mjög erfitt að réttlæta coxíðmeðferð, engin jákvæð áhrif eru á tíðni sársjúkdóms, en hætta á kransæðasjúkdómi og aukaverkunum á lifur er til staðar.

Í sumar var ákveðið að hætta greiðsluþátttöku Tryggingastofnunar ríkisins í coxíðlyfjaflokknum, nema að ákveðnum skilyrðum uppfylltum. Þau voru sett fram af Landlækniseimbættinu og má finna á heimasíðu þess. Þar segir meðal annars: „Óvissar vísbendingar eru um aukna tíðni einkenna hjá fólki með hjarta- og æðasjúkdóma sem tekur sýkló-oxýgenasa 2 hemla. Ástæða er til varkárni hjá slíkum einstaklingum.“ Aðdragandinn að þessari ákvörðun hér á landi var nokkur og mætti mikilli andstöðu í fyrstu hjá ýmsum læknum og sjúklingasamtökum. Nú hefur það hins vegar gerst, eins og áður segir, að eitt þessara lyfja, rófecoxíð, var tekið af markaði. Ákvörðunina tók lyfjafyrirtækið sjálft, ekki eftirlitsstofnanir. Ákvörðunin byggðist á áður óbirtum upplýsingum um mjög aukna hlutfallslega áhættu á hjarta- og æðavandamálum sem tengdust rófecoxíð. Upplýsingarnar fengust úr framsýnni samanburðarrannsókn, Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx, APPROVe Trial. Um það bil 2600 sjúklingar tóku þátt í rannsókninni sem var ætlað að meta áhrif rófecoxíð til verndunar gegn endurkomu sepa í ristli.



Sigurður
Guðmundsson

Höfundur er landlæknir.

Er einhvern lærdóm hægt að draga af þessum ferli? Tvennt kemur í huga. Í fyrsta lagi má spyrja hvort skráning okkar á nýjum lyfjum sé yfir gagnrýni hafinn. Eru ekki nægar kröfur gerðar til lyfjaframleiðenda? Má þar bæði nefna rannsóknir og upplýsingar sem fyrir eiga að liggja áður en lyfin eru skráð, en ekki síður kröfur um rannsóknir eftir skráningu (post-marketing trials). Til dæmis vekur athygli í máli rófecoxib að mjög litlar upplýsingar lágur fyrir um notkun lyfsins hjá sjúklingum með þekkta hjarta- og æðasjúkdóma. Hjarta- og æðasjúkdómar eru verulegt lýðheilsuvandamál í hinum vestræna heimi, þar á meðal á Íslandi. Eftirlitsstofnanir, bæði austanhafs og vestan, höfðu ekki gert kröfur um að slíkar upplýsingar væru ljósar (4, 5) Breytingar á þessum ferli krefjast að sjálfsögðu alþjóðlegrar samvinnu.

Í öðru lagi verðum við að spyrja okkur hvort við sem læknar séum of ginnkeyptir fyrir nýjum lyfjum. Sölutölur coxíbflyfja benda vissulega til að svo sé. Illt er til þess að vita að einhvers konar fótanuddstækjahugarfar sé við lýði hjá okkur læknum. Við höfum áður rætt um mikilvægi þess að sýna sjálfstæði gagnvart lyfjafyrirtækjum og minnti formaður Læknafélagsins nýlega á það á öflugan hátt (6). Auðvitað er það óumdeilt að læknar vilja bera hag sjúklinga sinna fyrir brjosti fyrst og fremst og bæta þekkingu sína þeim í hag. Hins vegar er markaðssetning lyfjafyrirtækja öflug og opinbert heilbrigðiskerfi hefur ekki nema brot af þeim fjármunum á að skipa til fræðslu sem lyfjafyrirtækin hafa. Mörg rök hníga að því að væri einungis litlu broti af þeim fjármunum sem notaðir eru til markaðssetningar veitt til rannsókna sem væru undir stjórn sjálfstæðra vísindamanna og óhlutdrægrar fræðslu værum við tvímælalaust betur sett. Hvað er til ráða? Alþjóðasamfélagið þarf að

hugleiða hvort rétt sé staðið að markaðssetningu og kröfu til lyfjaframleiðenda eftir markaðssetningu. Við, íslenskir læknar, þurfum að íhuga okkar stöðu og temja okkur gagnrýnna hugarfar þegar ný lyf eru annars vegar. Enginn vafi er á að varfærni í þessu efni er mun affarasælli en offærni. Klínískar leiðbeiningar eru hér einn af lausnarsteinunum. Þær þarf eindregið að efla hér á landi og jafnframt þarf það sjónarmið að verða ríkjandi að ákvarðanir okkar þurfi að vera í samræmi við klínískar leiðbeiningar sem oftast, að minnsta kosti séu þær til. Einnig er nauðsynlegt að læknar og aðrar heilbrigðisstéttir hefji meiri umræðu um lyf í samfélaginu, gagnsemi þeirra og aukaverkanir og geti þannig veitt almenningi og sjúklingum okkar betri ráðgjöf. Mjög margt bendir til þess að ein af ástæðunum fyrir því að hér tókst að hemja mikla aukningu á notkun sýklalyfja var umræða í samfélaginu og fræðsla til almennings. Svárið við vandanum snýr því bæði að vitund, varfærni og fagmennsku lækna og vitund sjúklinga.

Heimildir

1. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, 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.
2. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehsam E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (Target), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 665-74.
3. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 675-84.
4. Topol EJ, Falk DW. A coxib a day won't keep the doctor away. *Lancet* 2004; 364: 639-40.
5. Topol EJ. Failing the public health – rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351: 1707-9.
6. Sveinsson S. Mál er að linn. *Lækna blaðið* 2004; 90: 293.