


Coxibernas fem turbulenta år

Vart tog principen om försiktighet vägen?

 Coxibernas femåriga historia på läkemedelsmarknaden har varit turbulent, och ett nytt kapitel har nu skrivits i form av tre studier som belyser de kardiovaskulära riskerna med coxiber. Det finns anledning att vara kritisk mot att två av världens största läkemedelsföretag, Merck och Pfizer, snarare ökade sin marknadsföring och försäljning än vidtog försiktighetsåtgärder när välgrundade misstankar om riskerna med coxiber fanns redan år 2000.

JAN HÅKANSSON
distriktsläkare, Krokoms Hälsocentral,
Krokom jan.hakansson@jll.se

PETER ROSENBERG
familjeläkare, Södertulls Hälsocentral,
Gävle peter.rosenberg@lg.se

II Coxibernas femåriga historia på läkemedelsmarknaden har varit turbulent, och i februari 2005 har ett nytt kapitel skrivits. Tre studier som belyser de kardiovaskulära riskerna med COX-2-selektivt hämmande läkemedel (coxiber) har nyligen publicerats i *New England Journal of Medicine* [1-3] (Fakta 1) och kommenteras i två ledare i samma nummer [4, 5].

I september 2004 drogs ett av världens mest sålda läkemedel, Vioxx (rofecoxib), in under stort rabalder. Indragningen gjordes av tillverkaren Merck när studien APPROVe visade ökad risk för hjärtinfarkt och andra allvarliga hjärt-kärlsjukdomar hos patienter behandlade med rofecoxib jämfört med placebo. Den studien har nu publicerats [1]. De här riskerna fanns beskrivna redan i den första stora jämförande, randomiserade studien med rofecoxib, VIGOR [6], som publicerades 2000. Där sågs en femfaldig ökning av risken för hjärtinfarkt med rofecoxib. Den förklarades av tillverkaren inte bero på att rofecoxib skulle vara riskabelt utan på att jämförelsesubstansen naproxen skyddade mot hjärtinfarkt. Det var en möjlig men helt obevisad förklaring [7]. I stället för att undersöka om misstankarna mot rofecoxib var välgrundade genomförde företaget en omfattande marknadsföring med hänvisning till rofecoxibs fördelar ur gastrointestinal synvinkel.

Celecoxib, som introducerades på marknaden ungefär samtidigt som rofe-

coxib, kunde i den första jämförande studien som publicerades, CLASS [8], inte beslösas med ökade kardiovaskulära biverkningar. Det berodde möjligen på att samtidig medicinering med acetylsalicylsyra i lågdos var tillåtet i CLASS men inte i VIGOR – ett tillägg som i både teorin och praktiken eliminerar fördelen med COX-2-selektivitet.

Publiceringen av CLASS blev i stället kritiserad för att inte hela studien redovisades enligt det ursprungliga protokollet [9].

När APPROVe avbröts kunde rofecoxibs kardiovaskulära riskprofil inte längre förnekas av Merck. När flera andra studier med coxiber också pekade på ökad kardiovaskulär risk återväcktes hösten 2004 frågan om det var COX-2-selektiviteten som var orsaken till den ökade risken.

Pfizer borde visat återhållsamhet

När Vioxx drogs in efterlyste vi i *Läkartidningen* (liksom andra i internationella medicinska tidskrifter) återhållsamhet och ödmjukhet från de företag (Merck och Pfizer) som marknadsför coxiber tills kunskapsläget klarat [10].

Pfizer valde i stället att gå på offensiven. I stora annonskampanjer under hösten 2004 bestred Pfizer att det var fråga om en klasseffekt. »Ingen ökad risk för hjärt-kärlhändelser jämfört med placebo eller NSAID« var Pfizers budskap i helsidesannonser för Celebra – »en vän för livet« [11]. Pfizer fick stöd i sin argumentation av medicinska auktoriteter och på ledarplats i *Dagens Medicin* [12].

En svaghet i argumentationen var dock att den byggde på retrospektiva epidemiologiska studier. Någon prospektiv, randomiserad studie från kardiovaskulär säkerhetsynpunkt med celecoxib hade aldrig genomförts men på-

gick. När så studien APC [2] – en studie med liknande upplägg som APPROVe – avbröts i december 2004 för att behandling med celecoxib orsakade fler kardiovaskulära komplikationer än placebo innebar det ett kraftigt bakslag för Pfizer och gav ny näring till frågan om huruvida de kardiovaskulära riskerna var en följd av COX-2-selektiviteten, dvs en klasseffekt.

Liknande misstankar hade uppkommit i studier av nyare coxiber som valdecoxib (Bextra) och dess prodrug parecoxib (Dynastat) [13], etoricoxib (Arcoxia) [14] och lumiricoxib (ej registrerat i Sverige) [15].

Ytterligare en randomiserad, placebokontrollerad studie om parecoxib/valdecoxib som smärtlindring efter kranskärlsplastik har nu visat en signifikant ökad risk för allvarliga kardiovaskulära händelser [3].

I paniken efter det att APC-studien avbröts avslutades i förtid också en studie som jämförde naproxen, celecoxib och placebo vid Alzheimers sjukdom (ADAPT). Vid en preliminär granskning av materialet framkom misstanke om att även naproxen kunde öka risken för kardiovaskulära komplikationer – en fråga som kommer att utredas närmare av den amerikanska läkemedelsmyndigheten, FDA [16].

Senfärdiga myndighetsreaktioner

Den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMEA, har nu skärpt kontraindikationerna och varningarna för samtliga coxiber vad gäller de kardiovaskulära riskerna [17].

Även den amerikanska läkemedelsmyndigheten har vidtagit liknande åtgärder och genomför en omfattande granskning av hur frågan om coxibernas hjärt-kärlrisker har hanterats. FDA har blivit starkt ifrågasatt för att inte ha vidtagit tillräckliga åtgärder då de kardiovaskulära riskerna borde ha varit uppenbara långt tidigare. FDAs kritiker har hävdat att skandalen med coxiber i omfattning endast kan jämföras med talidomidkatastrofen på 1960-talet.

Försök till beräkningar har gjorts, som hävdar att i enbart USA har 88 000–140 000 extra hjärt-kärlhändelser (huvudsakligen hjärtinfarkter) inträffat på grund av medicinering med coxiber,

varav uppskattningsvis 30 000–40 000 varit dödliga [18].

Paradoxalt är nu att den av coxiberna (rofecoxib) som har bäst dokumentation vad gäller både gastrointestinala fördelar och kardiovaskulära nackdelar inte finns tillgänglig på marknaden, medan övriga med osäkrare dokumentation finns kvar med skärpt varningstext. Risken är överhängande att coxiber försvinner helt, så att den begränsade patientgrupp med hög risk för gastrointestinala men låg risk för kardiovaskulära komplikationer inte får tillgång till dem.

Hur kunde skadorna bli så omfattande?

Med facit i hand finns det anledning att ställa de kritiska frågorna om hur marknadsföring och försäljning kunde fortgå så ohejdat och så länge när välgrundade misstankar om coxibernas risker fanns redan år 2000.

En omständighet som bidrar till att biverkningar som hjärtinfarkt och stroke inte uppmärksammats i vardagssjukvården är att de här sjukdomarna är vanliga i de patientgrupper som behandlats med coxiber. Det är till och med rimligt att anta att många läkare valt coxiber framför traditionella NSAID till patienter med hög kardiovaskulär risk (där behandlingen numera är kontraindicerad), eftersom coxiberna marknadsfördes med allmänna säkerhetsargument. Om några av dessa patienter drabbades av hjärtinfarkt eller stroke tolkades sjukdomen som en följd av välkända kardiovaskulära riskfaktorer snarare än som en följd av coxibmedicineringen.

I det enskilda fallet är det naturligtvis omöjligt att bevisa att det var just användningen av coxiber som var bidragande orsak till hjärtinfarkten. Välkänt läkemedelsrelaterade händelser, som levertoxicitet, rabdomyolys, epidermal nekrolys m fl, har större chans att bli uppmärksammade som läkemedelsbiverkningar, men systemet med spontanrapportering är uppenbart otillräckligt

II Fakta 1

Referat av studierna

APPROVe

The Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx Trial [1] var den studie som föranledde Merck att omedelbart dra tillbaka rofecoxib (Vioxx) från marknaden i september 2004. Det var en randomiserad, placebokontrollerad studie som undersökte om rofecoxib kunde minska risken för återkommande tjocktarmspolyper. Med rofecoxib var risken att drabbas av en allvarlig trombotisk händelse (främst hjärtinfarkt och ischemisk stroke) 1,50 per 100 patientår och med placebo 0,78 per 100 patientår, vilket motsvarar en riskkvot på 1,92 (95 procents konfidensintervall, CI: 1,19–3,11).

APC

The Adenoma Prevention with Celecoxib Study [2] var en studie med liknande upplägg som APPROVe, som undersökte om celecoxib kunde minska risken för återkommande tjocktarmspolyper. Patienterna randomiserades till behandling med placebo, celecoxib 200 mg × 2 eller celecoxib 400 mg × 2. Studien avbröts efter knappt tre år. Risken att drabbas av en allvarlig kardiovaskulär händelse var 1,0 procent i placebogruppen, 2,3 procent i gruppen som behandlades med celecoxib 200 mg × 2 och 3,4 procent i gruppen som behandlades med celecoxib 400 mg × 2. Riskkvoten var 2,3 (95 procents CI: 0,9–5,5) för celecoxib 200 mg × 2 respektive 3,4 (95 procents CI: 1,4–7,8) för celecoxib 400 mg × 2.

CABG surgery study

I The CABG surgery study [3] randomiserades patienter som genomgått kranskärlsplastik (coronary artery bypass grafting, CABG) till behandling med antingen parecoxib i 3 dygn efterföljt av valdecoxib i 7 dygn eller placebo i 3 dygn efterföljt av valdecoxib i 7 dygn eller placebo i 10 dygn. Patienterna följdes i 30 dygn efter operationen. 7,4 procent i de båda coxibbehandlade grupperna drabbades av en händelse jämfört med 4,0 procent i den placebobehandlade gruppen. Riskkvoten var 1,9 (95 procents CI: 1,1–3,2) för var och en av de behandlade grupperna jämfört med placebo. Särskilt noteras att gruppen som behandlades med först parecoxib efterföljt av valdecoxib drabbades av fler kardiovaskulära händelser än den placebobehandlade gruppen.

för att fänga en risk av det här slaget. Endast välgjorda, randomiserade, jämförande prövningar med noggrann uppföljning kan ge svar på frågorna.

Läkemedelsföretagen Merck och Pfizer (tidigare Pharmacia) har också samtidigt enträget hävdad att coxiberna inte medförde ökad kardiovaskulär risk, vilket till stor del bidragit till den omfattande användningen även bland patienter med hög risk för hjärt-kärlsjukdom. I USA har användningen dessutom stimu-

lerats av att coxiberna aktivt marknadsförts direkt till konsumenterna – en företeelse som nu starkt ifrågasätts i USA.

I Europa är sådan reklam av receptbelagda läkemedel inte tillåten. I stället går företagen omvägar genom »Fråga doktorn«-sajter, som t ex Forumdoktorn, (samarbetsprojekt med Pfizer) [19], där patienterna ofta får rådet att be sin doktor att skriva ut Celebra eller kampanjer av typen »Leva med ledvärk« (sponsrad av Pfizer). Coxibskandalen kommer sä-

kert att få återverkningar på debatten om marknadsföring av receptbelagda läkemedel direkt till konsumenterna, även i Europa.

Misstänkt klasseffekt

Evidensen för att den kardiovaskulära risken med coxiber gäller inte bara för rofecoxib utan för alla coxiber har nu växt så starkt att både EMEA och FDA talar om en klasseffekt [17]. Redan tidigt kunde man på teoretiska grunder misstänka en klasseffekt utifrån coxibernas effekt på balansen mellan (det protrombotiska) tromboxan A2 och (det antitrombotiska) prostacyclin [7].

Tyvärr gjordes inte de studier som borde ha gjorts på ett tidigt stadium – om inte förr så åtminstone efter publiceringen av VIGOR år 2000. Under kontrollerade former hade då studier med fokus på de kardiovaskulära säkerhetsfrågorna kunnat göras, och långt tidigare än vad som nu blev fallet gett svar på de viktiga säkerhetsfrågorna. I stället genomförde företagen studier där patienter med ökad kardiovaskulär risk var exkluderade. Företagen hävdade att kardiovaskulär säkerhet skulle belysas i studier på patienter med kolonpolypos, Alzheimers sjukdom m fl.

I en av ledartiklarna i New England Journal of Medicine påpekas att Pfizer redan år 2000 hade slutfört en studie vid Alzheimers sjukdom, där celecoxibbehandlade hade fler hjärt-kärlhändelser men att den studien inte publicerades förrän 2005 [5].

Ansvaret faller tungt på läkemedelsföretagen Merck och Pfizer för att man inte tagit riskerna på allvar och för att man marknadsfört coxiberna hämningslöst.

Ansvaret faller också på läkemedelsmyndigheterna, som inte initierat eller krävt ordentliga säkerhetsstudier och inte tillräckligt kraftfullt varnat forskrivare och allmänhet för den bristfälliga dokumentationen.

Vilken läxa bör vi lära?

Vi kan med fem års turbulenta erfarenheter av coxiberna på marknaden dra några slutsatser:

- Med tanke på verkningsmekanismen, COX-2-selektiviteten, fanns redan på teoretisk grund anledning att befara ökad risk för hjärt-kärlbiverkningar.
- När påtagligt ökade risker visades i studier som VIGOR ledde det inte till försiktighet utan till ökad aggressivitet i marknadsföringen. Läkemedelsmyndigheterna reagerade sent och tandlöst.
- De säkerhetsstudier som borde ha gjorts blev inte utförda. Studier med primär inriktning på säkerhet borde snarast ha gjorts på patienter med hög kardiovaskulär risk – inte bara som sekundärt effektmått på andra patientgrupper.
- Vi kommer aldrig att få en säker uppfattning om hur många extra kardiovaskulära händelser eller dödsfall coxiberna bidragit till, eftersom sjukdomarna är vanliga och uppföljningssystemen otillräckliga.
- Det har blivit svårare att använda patientintresset som argument för att receptbelagda läkemedel skall kunna marknadsföras direkt till konsumenterna.
- Förtroendet för två av världens största läkemedelsföretag, Merck och Pfizer, har rubbats och kommer att få återverkningar på all marknadsföring från företagen.

*

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

1. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
2. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-80.
3. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2-inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081-92.
4. Drazen JM. COX-2-inhibitors – a lesson in unexpected problems. *N Engl J Med* 2005;352:1131-2.
5. Psaty BM, Furberg CD. COX-2-inhibitors – lessons in drug safety. *N Engl J Med* 2005;352:1133-5.
6. 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. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
7. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
8. 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. *JAMA* 2000;284:1247-55.
9. Juni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.
10. Håkansson J, Rosenberg P. Fallet Vioxx måste stämma till eftertanke. *Läkartidningen* 2004;101:3494-5.
11. Järhult B. Pfizer uppmanas svara på kritik och delta i det offentliga samtalet. *Läkartidningen* 2005;102:574-5.
12. Holmgren PG. Pfizers Celebra distanserar sig från Vioxx. *Dagens Medicin* 2004 okt 20;(43):3.
13. White WB, Strand V, Roberts R, Whelton A. Effects of the cyclooxygenase-2 specific inhibitor valdecoxib versus nonsteroidal antiinflammatory agents and placebo on cardiovascular thrombotic events in patients with arthritis. *Am J Ther* 2004;11:244-50.
14. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1_31_AA-FDA-Tab-T.htm
15. 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.
16. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/NSAIDdecisionMemo.pdf>
17. European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors. *EMEA/62757/2005*.
18. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475-81.
19. <http://www.forumdoktorn.se/ledvark/index.asp>