

# Den enes død, den annens brød

Hvordan kan det skje at leger over hele verden har bidratt til en eventyrlig salgssuksess for et preparat der bivirkningsdata ble kjent for flere år siden? Allerede i 2000 begynner historien om Vioxx.

*Oppgitte interessekonflikter:* Ingen

Merck (i Norge Merck Sharp & Dohme) trakk Vioxx (rofecoxib) fra verdensmarkedet høsten 2004. Årsaken var økt kardiovaskulær dødelighet i den såkalte APPROVe-undersøkelsen, og en stund så det ut til at selskapet ville oppnå flere ting samtidig: For det første fremstod Merck som ansvarlig. Konsekvensene av å tilby markedet et medikament beregnet på langtids bruk, var så alvorlige at selskapet erkjente sin plikt til å trekke det tilbake. For det andre hadde Vioxx vært i salg en stund, og kopipreparater måtte forventes å dukke opp. Man kunne altså ikke regne med at preparatet ville fortsette å være like lønnsomt. Ved å trekke Vioxx fra markedet ville man eliminere konkurransen fra kopipreparater, fordi disse også ville måtte tilbakeskalles. For det tredje kunne Merck nå konsentrere seg om å markedsføre en ny COX-2-hemmer, Arcoxia (etoricoxib), som nylig også er lansert i Norge.

Denne historien begynte i 2000, da Merck publiserte resultatene av VIGOR-studien, der det ble undersøkt om rofecoxib gav færre gastrointestinale bivirkninger enn naproksen (1). Studien ble analysert av Mukherjee og medarbeidere som i *JAMA* i 2001 konkluderte med at det forelå en sannsynlig økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger hos pasienter som fikk rofecoxib (2). Denne konklusjonen ble senere sterkt imøtegått av Mercks forskere (3).

Avisen *The Wall Street Journal* har avslørt at selskapet allerede i 2000 var kjent med at inntak av rofecoxib var forbundet med økt kardiovaskulær dødelighet (4). Avisen skriver at Mercks innflytelsesrike forsknings-sjef, Edward Scolnick, sendte en e-post til sine kolleger 9. mars 2000, der han påpekte at den kardiovaskulære risikoen helt åpenbart var økt hos pasienter som fikk Vioxx. Ifølge *The Wall Street Journal* sier han også at denne risikoen er en konsekvens av medi-

kamentets virkningsmekanisme (dvs. inhibisjon av COX-2).

Årsaken til at selektive COX-2-hemmere er forbundet med kardiovaskulær morbiditet, er at preparatene hemmer danningen av platehemmeren prostasyklin, men ikke danningen av plateaktivatoren tromboksen. Tradisjonelle ikke-steroidale antiinflammatoriske midler og acetylsalisylsyre hemmer begge disse prosessene. Fordi VIGOR-studien sammenliknet forekomsten av gastrointestinale blødninger hos pasienter som fikk rofecoxib eller naproksen, har det vært debattert om den økte forekomsten av kardiovaskulære bivirkninger i rofecoxibgruppen snarere var et uttrykk for en beskyttende effekt av naproksen. En nylig gjennomført meta-analyse av studier publisert før 2001, har imidlertid konkludert med at man allerede da kunne fastslå at pasienter som fikk rofecoxib doblet risikoen for å få hjerteinfarkt (5).

Hvordan fremtiden blir for Merck, er uvisst. Ifølge *The Lancet* kan selskapet forvente søksmål i en størrelsesorden på 10–15 milliarder dollar fra pasienter og pårørende (6). Amerikanske Food and Drug Administration (FDA), som har gitt markedsførings-tillatelse til det nye legemidlet, Arcoxia, har nå bedt Merck om langtids oppfølgingsdata vedrørende kardiovaskulære bivirkninger også for dette. FDA er selv blitt kritisert, både for ikke å ha tatt på alvor tidligere signaler om kardiovaskulære bivirkninger av Vioxx, og nå også for ikke å avvente langtidsdata for Arcoxia, før det ble gitt markedsføringstillatelse (6).

Mens Merck ligger med brukket rygg, har hovedkonkurrenten Pfizer ikke ligget på latsiden. Kun få dager etter at Vioxx ble trukket fra markedet, mottok norske leger et brev der Pfizer hevder at COX-2-hemmeren Celebra (celecoxib) er uten kardiovaskulære bivirkninger. Dette resulterte i en smekk fra Legemiddelverket, som påpeker at alle COX-2-hemmere er satt under særlig overvåking av myndighetene. Det børstes også støv av de eldre og uselektive NSAID-preparatene, og postkassene til norske leger fylles i disse dager opp med reklamemateriell for gamle slitere, som f.eks. Ibux.

Det har vært anslått at så mange som 27 000 mennesker er døde som følge av at de har brukt Vioxx, og *The Lancet* har gått kraftig

ut mot Merck og FDA for manglende ivaretagelse av publikums sikkerhet (6). Vi leger tvinges også til å vurdere hvorfor vi ikke har benyttet oss av den bivirkningsinformasjonen som hele tiden har vært der. Bare i Storbritannia er så mange som 42 000 pasienter blitt behandlet med Vioxx i løpet av de første fem månedene etter at medikamentet ble lansert, trass i obligatoriske advarsler som gjelder alle nye legemidler. Utvilsomt var dette et resultat av intens markedsføring, og i 2003 ble Vioxx omsatt til en verdi av 2,5 milliarder dollar på verdensbasis.

Vi leger er alle bundet av den hippokratiske eds første bud: «Primum non nocere». Hvordan kan det da ha seg at leger verden over har bidratt til en eventyrlig salgssøking for et preparat der bivirkningsdata ble publisert for flere år tilbake, og det i våre mest anerkjente tidsskrifter? Stoler vi virkelig mer på legemiddelbransjens markedsføring? En ting er industriens ansvar, men hvor blinde og godtroende har vi leger egentlig lov til å være?

**Jon Henrik Laake**

jon.henrik.laake@rikshospitalet.no  
Anestesiavdelingen  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

## Litteratur

1. Bombardier C, Laine L, Reicin A 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. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–9.
3. Konstam MA, Weir MR, Reicin A et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280–8.
4. Mathews AW, Martinez B. E-mails suggest Merck knew Vioxx's dangers at early stage. *The Wall Street Journal* 1.11.2004: A1.
5. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* (early online publication, 5.11.2004) <http://image.thelancet.com/extras/04art10237web.pdf> (7.11.2004).
6. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet* (early online publication, 5.11.2004) <http://image.thelancet.com/extras/04cmt396web.pdf> (7.11.2004).