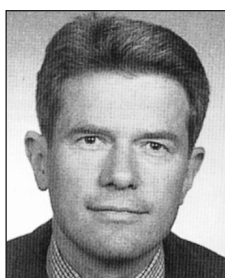


COX-2 í stað NSAID, borgar það sig?



**Björn
Guðbjörnsson**

Í þessu hefti Læknablaðsins birtist yfirlitsgrein um asperín, forsögu þess og tilurð, ásamt nýjum meðferðarmöguleikum asperínskyldra lyfja (1). Við tímamót þar sem nýr lyfjahópur úr þessum lyfjaflokki kemur á markað, það er að segja COX-2 hemlar, er nauðsynlegt að fram komi ítarlegt yfirlit um stöðu þekkingar varðandi verkun þessara lyfja. Samtímis er rétt að skoða nánar heilsuhagfræðilegan þátt COX-2 hemla.

Bólgueyðandi asperínlík lyf eða salflyf, eins og greinarhöfundur fyrrnefndrar yfirlitsgreinar kys að kalla NSAID-lyfin, eru til á flestum heimilum hér á landi og ábendingar fyrir notkun salflyfja eru margþættar. Þar vega verkir af margvíslegum toga þungt, oft án nánari sjúkdómsgreiningar. Líklegast má ætla, að frátöldum ýmsum skammvinnum verkjavanda, að sjúklingar með slitgigt sé stærsti notkunarhópur salflyfja. Söluandvirði þessa lyfjaflokks nemur árlega um 270 milljónum króna hérlendis (2).

Í fyrrnefndri yfirlitsgrein er gerð ítarleg grein fyrir þróun þessa lyfjaflokks síðustu 100 ár og í seinnihluta greinarinnar eru kynntar nýstárlegar hugmyndir um verkja- og hitadempunaráhrif salflyfja. Ennfremur er fjallað um möguleika á nýjum meðferðaábendingum salflyfja í framtíðinni og von er gefin um super asperín á komandi öld.

Þegar nýir lyfjaflokkar koma til sögunnar vakna spurningar um þjóðhagslegan ávinning, bæði heilsutengdan og fjárhagslegan. Meðferðarrannsóknnum er hrint úr vör til þess að sanna meðferðargildi nýrra lyfja og birtar eru tölur um bættu líðan og jafnvel lengra líf sjúklinga og svo framvegis. Hinsvegar er minna talað um kostnaðarávinning

samfélagsins, enda sú aðferðafræði bæði flókin og erfið.

Ávinningur þjóðfélagsins af nýjum lyfjum er margvíslegur. Virkari og árangursríkari meðferð miðað við hefðbundna meðferð á hverjum tíma getur auk þess sparað önnur, jafnvel dýrari meðferðarform - ný lyf bjóða oft upp á betri öryggismörk og því verður fækkun á alvarlegum aukaverkunum - árangursrík meðferð skilar fólki bæði oft og fyrr út á vinnumarkað - og svo mætti lengi telja. Það er vandi að ráða úr því hvaða þáttur vegur þungst frá þjóðhagslegu sjónarmiði, en lítum betur á COX-2 hemlana.

Hér á landi hefur rófecoxíð (Vioxx®) nýlega komið á markað og er skammt að bíða þess að celecoxíð (Celebra®) verði einnig skráð hérlendis. Bæði þessi lyf hafa sambærilega verkun á stírdleika og liðverk gigtarsjúklinga, svo sem sjúklinga með slitgigt, iktisýki eða hryggigt, ásamt því að þau dempa ágætlega bráðaverk, til dæmis við tanndrátt - eða að minnsta kosti eins vel og eldri salflyfin (3,4).

COX-2 lyfin eru fyrst og fremst kynnt á markaði sem verkja- og bólgueyðandi lyf með hærri öryggisstuðli en hin ósértæku salflyf, sjá nánar umfjöllun í fyrrnefndri yfirlitsgrein í þessu hefti Læknablaðsins. Í þessu sambandi hefur umfjöllunin verið mest í kringum magasárafylgikvilla salflyfjanna. Aðrar frábendingar fyrir notkun salflyfja ber þó enn að virða er COX-2 hemlar eru notaðir, svo sem astma af völdum ASA ofnæmis, nýrna-sjúkdóma eða háþrýsting, jafnframt því að COX-2 hemla á ekki að nota í lok meðgöngu barnshafandi kvenna.

Er öryggi salflyfja hefur verið metið með tilliti til meltingarfæra, hefur skapast sú hefð að skoða sáramyndun í maga með speglunartækni. Rannsóknir sýna að COX-2 hemlar valda um 20% minni yfirborðssáramyndun, metið með speglun (absolute incidence). Hvert samband þessara yfirborðssára er við marktækar magablæðingar er ekki fullljóst í dag. Ef gengið er út frá klínískum magablæðingum og/eða magarofi hinsvegar, má áætla að alvarlegir meltingarfærafylgikvillar (ROBs = magarof, magastífla eða magablæðing) geri vart við sig hjá 1,5% iktisýkisjúklinga fyrir hvert meðferðarár sem þeir eru meðhöndlaðir með ósértækum salflyfjum (5). Þetta þýðir að fyrir hverja 10.000 sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með salflyfi, fá 150 alvarlega maga-

Höfundur er dósent í gigtarrannsóknnum við Rannsóknarstofu í gigtarsjúkdómum, Landspítala Hringbraut.

Tafla I. Kostnaður vegna mismunandi lyfjategunda

Lyfjaform	Kostnaður í krónum á hvern meðferðarmánuð*
Rófecoxíð	
12, mg x 1	4.252
25,0 mg x 1	4.252
Naproxen	
500 mg x 2	1.081
500 mg x 2 + misoprostol1	3.937
500 mg x 2 + omeprazol2	5.898
Arthrotec®	
50/0,2 mg x 3	4.236

* Upplýsingar frá Lyfjabúðinni Lyf & heilsa 16/10 2000

1) misoprostól 200 µg x 2

2) ómeprazol 20 mg x 1

fylgikvilla og líklegast deyja 15 sjúklingar af völdum meðferðarinnar árlega!

Meðferðarrannsóknir á rófecoxíð sýna að hlutfallsleg áhætta fyrir alvarlegum ROBs sé 0,4% miðað við meðferð með eldri salílyfjum (4). Hvað þýða þessar tölur? Sjúklingar með iktsýki og án annarra áhættuþátta fyrir magakvillum hafa 0,4% áhættu á ROBs við meðferð með salílyfjum, ef sami sjúklingahópur er meðhöndlaður með COX-2 hemli, þá lækkar þessi áhætta um 50% eða í 0,2%. Þetta samrýmist því að 500 sjúklinga með iktsýki og án annarra áhættuþátta fyrir magablæðingu þarf að meðhöndla í eitt ár, til þess að bjarga einum sjúklingi frá ROBs af völdum salílyfja. Hver verður þá kostnaðurinn við að koma í veg fyrir þennan eina magafylgikvilla, ef viðkomandi er meðhöndlaður með COX-2 hemli í stað ósértæks salílyfs? Jú, heilar 19 milljónir króna! Þá er ekki reiknað með sparnaði heilbrigðiskerfisins vegna þess fylgikvilla sem komist var fyrir, né annars tengds þjóðfélagskostnaðar, enda stórt og erfitt reikningsdæmi - en hvað má magablæðing af völdum lyfjameðferðar hjá heilbrigðum einstaklingi í fullu lífsstarfi kosta?

Skodum sama dæmi hjá áhættuhópi, til dæmis eldri einstaklinga með fyrri sögu frá meltingarfærum. Þessi hópur hefur mun hærri áhættu á alvarlegum fylgikvillum af völdum salílyfja, eða um 5%. Þetta endurspeglast þá í því að einungis 40 sjúklinga þarf að meðhöndla með COX-2 hemli í stað ósértæks salílyfs til þess að bjarga einum sjúklingi frá ROBs. Hér verður kostnaðurinn af að koma í veg fyrir alvarlegan magafylgikvilla salílyfa eingöngu ein og hálf milljón króna!

Að framan eru tekin einföld reikningsdæmi um lífshótandi fylgikvilla meðferðar, sem oft er gefin án alvarlegs sjúkdóms. Þá er ekki gert ráð fyrir persónulegum skaða, né öðrum fylgikvillum sem salílyf geta valdið, né kostnaði samfélagsins vegna sjálfra fylgikvillanna! Öðrum og flóknari reikni-aðferðum má beita og finna hagstæðari sam- burðartölur, einnig má bera saman ósértæk salílyf með eða án annarra forvarnarlyfja, en það er eftirlátið öðrum.

Niðurstöður sem liggja fyrir frá meðferðar- rannsóknum styrkja þá skoðun að þessi nýju COX-2 lyf hafi ýmislegt umfram eldri ósértæku salílyfin, en ábyggilegar niðurstöður um öryggi þeirra með tilliti til sjaldgæfra fylgikvilla koma þó ekki fram fyrir en eftir nokkur ár, er notkun þessara lyfja hefur orðið almenn og faraldsfræðilegum athugunum á fylgi- kvillum tengdum þessum lyfjaflokki er lokið, það er að segja *postmarketing studies*. Ef niðurstöður þessara rannsókna verða jákvæðar, verður hér verulegur ávinningur fyrir stóran hóp sjúklinga með tilliti til öryggis!

Heimildir

1. Jóhannesson P, Asperín. Acetylsalicýlsýra og önnur salílyf. Læknablaðið 2000; 86: 755-68.
2. Lyfjamál 84. Sala bólgueyðandi lyfja (ATC-MO1A) á Íslandi 1990-1999. Læknablaðið 2000; 86: 310.
3. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, et al. Anti-inflammatory and upper gastro- intestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. JAMA 1999; 282: 1921-8.
4. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. JAMA 1999; 282: 1929-33.
5. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduced serious complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1995; 123: 241-9.
6. Freemantle N. Cost-effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - what makes a NSAID good value for money? Rheumatology 2000; 39: 232-4.
7. van Dielen HEM, Korthals-de Bos IBC, van Tulder MW, Lems WF, Dijkmans BAC, Boer M. Systemic review of the cost effectiveness of prophylactic treatments in the prevention of gastrophay in patients with rheumatoid arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ann Rheum Dis 2000; 59: 753-9.