

Feilinformasjon om rofecoxib

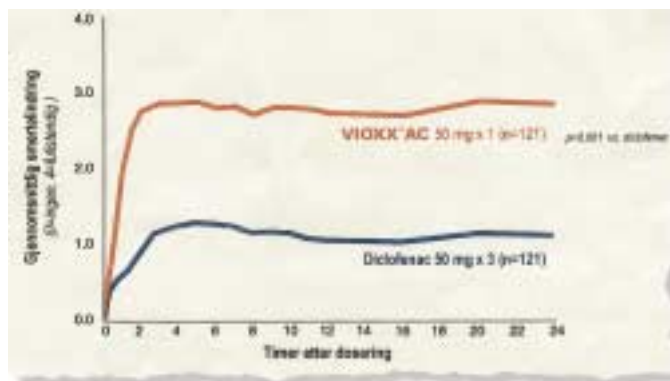
I sommer har vi mottatt en jevn strøm av brev fra Pharmacia, Pfizer og MSD om selektive cyklooksygenase (COX)-2-hemmere. Mens Pharmacia og Pfizer mer eller mindre frenetisk har forsøkt å bortforklare spørsmål som er blitt reist om Celebra (1), fremhever MSD fortreffelighetene til Vioxx; det er tydeligvis fra sine egne man skal ha det.

Medio juni mottok alle norske leger et brev om COX-2-hemmeren rofecoxib (Vioxx AC; MSD) hvor det hevdet at dette produktet er «mer effektivt enn Diclofenac ved akutt smerte». Denne økte effektiviteten, som både ble hevdet å innebære en raskere innsettende og kvalitativt bedre effekt, ble illustrert med en grafisk fremstilling som umiddelbart så overbevisende ut (fig 1). Påstandene har basis i en artikkel fra Chang og medarbeidere fra tidsskriftet *Clinical Therapeutics* (2). Vi har tatt oss tid til å gjennomgå brevet og artikkelen, og fant ting som er såpass oppsiktsvekkende at de bør ha interesse utover vår egen omgangskrets. De viktigste er som følger:

I brevet fra MSD hevdet det at analgetisk effekt av rofecoxib inntreffer raskere enn etter diklofenak. Det som ikke fremgår, er at man sammenliknet vanlige rofecoxibtabletter med en drasjert utgave av diklofenak som var formulert slik at den først skal avgi virkestoff etter å ha kommet ned i tynntarmen. Denne typen sammenlikning mellom en rask utløsbar og en slik «enterocoated» formulering er naturligvis absurd; konklusjonen er gitt på forhånd. Chang og medarbeidere (2) begrunner valget med at «immediate release diclofenac... is not widely available». Dette er feil; vanlige diklofenakformuleringer selges over hele verden og såkalte «immediate release»-tabletter er lett tilgjengelige.

I sitt brev nevner ikke MSD at studien til Chang og medarbeidere (2) hadde en placebogruppe, som bestod av 63/305 pasienter. Hos placebogruppen var effekten så godt som identisk med den hos dem som fikk diklofenak. Gruppen fant med andre ord ikke forskjell på placebo og diklofenak når det gjaldt smertestillende effekt. Dette bestrides av en lang rekke kliniske studier, som entydig viser at diklofenak har god effekt ved både akutt og kronisk smerte og ofte på linje med virkningen av opioider (3). En årsak til

at diklofenak kommer dårlig ut i Chang og medarbeideres studie, er at pasientene relativt sett ble underdosert; anbefalt startdose av diklofenak ved akutt smerte er 1 mg/kg/



Figur 1 MSDs presentasjon av resultatene fra studien av Chang og medarbeidere (2). Faksimile fra brev fra MSD til norske leger 17.6. 2002

8 t, mens pasientene i studien – hvis kroppsvikt ikke er oppgitt, men som var voksne og med vanlig kjønnsfordeling – fikk 50 mg. I sitt brev til norske leger har MSD utelatt placebogruppen i den grafiske fremstillingen som presenteres.

Studien fra Chang og medarbeidere (2) presenteres som «a randomised placebo-controlled clinical trial». I artikkelens metode deler leser vi at «to maintain blinding, rofecoxib and its matching placebo was administered at baseline to all patients; diclofenac sodium or its matching placebo was given at baseline, 8 hours and 16 hours to all patients.» Her beskriver man tilsynelatende to forskjellige studier; rofecoxib mot placebo og diklofenac mot placebo. Er rapporten et resultat av to forskjellige studier som senere er slått sammen? Påstanden i artikkelen etterlater også tvil om blindingen av pasientene. Det ser i alle tilfeller ut som om pasientene ikke var blindet med hensyn til om de var plassert i rofecoxib- eller diklofenak-gruppene.

Studien (2) er finansiert av Merck & Co. Seks av de sju forfatterne oppgir hovedtilknytning til Merck & Co., mens den sjuende arbeider for SCIREX, et multinasjonalt selskap som organiserer og gjennomfører kliniske utprøvinger på kommersiell basis (4). Det er naturligvis helt legitimt at også næringslivsansatte publiserer sin forskning, men når kvaliteten er som i dette tilfellet, blir bindingene problematiske, og studien fremstår som et klart eksempel på såkalt «company based medicine».

Hittil har studiene av COX-2-hemmere i all hovedsak vist at de nye medikamentene har ønskede terapieffekter som er sammenliknbare med klassiske ikke-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAID), men færre bivirkninger. Denne påstanden er kontroversiell (1), men har i det minste et slags fundament i både eksperimentelle og kliniske data. I så måte representerer Chang og medarbeideres arbeid (2) noe nytt. Nå har COX-2-hemmeren rofecoxib plutselig blitt et mer effektivt analgetikum enn diklofenak, mens bivirkningene i denne studien ligger på samme nivå. Dette går på tvers av den samlede kunnskapen som i løpet av de siste 10–20 årene møysommelig er ervervet om de differensielle effektene av COX-hemming.

Dette er etter vår mening et stygt eksempel på elendig bestillings-«forskning» som presenteres med et skinn av vitenskapelighet ut fra interesser som neppe er andre en rent kommersielle. Ingen av oss, og aller minst pasientene, er tjent med slik «informasjon». Hvis MSD opptre på denne måten i god tro, er det ille. Hvis de vet hva de gjør, er det langt verre.

Tarjei Rygnestad

tarjei.rygnestad@medisin.ntnu.no
Seksjon for klinisk farmakologi
Avdeling for legemidler
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Lars Slørdal

lars.slordal@medisin.ntnu.no
Institutt for laboratoriemedisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Medisinsk teknisk forskningscenter
7489 Trondheim

Litteratur

1. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002; 324: 1287–8.
2. Chang DJ, Desjardins PJ, Chen E, Polis AB, McAvoy M, Mockoviak SH et al. Comparison of the analgesic efficacy of rofecoxib and enteric-coated diclofenac sodium in the treatment of post-operative dental pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2002; 24: 490–503.
3. Acute pain: conclusion. I: An evidence-based resource for pain relief. McQuay HJ, Moore RA, red. Oxford: Oxford University Press, 1998: 187–92.
4. www.scirex.com (2.7.2002) ○