

... stygt eksempel på elendig bestillings-«forskning»

Dette er konklusjonen til Rygnestad & Slørdal (1) i en analyse av en klinisk studie med diklofenak og rofecoxib (2). De hevder også at studien «presenteres med et skinn av vitenskapelighet ut fra interesser som neppe er andre enn rent kommersielle». En såpass sterkt formulert konklusjon bør helst baseres på en korrekt vurdering av studien. En av oss (AM) var som medisinsk direktør for rofecoxib i USA med på å designe denne studien, som også ble gjennomført i USA, og vi synes derfor det er betimelig å kommentere en del faktiske feil i innlegget.

I artikkelen konkluderer Chang og medarbeidere med at hos 305 pasienter som fikk trukket to eller flere visdomstenner, er den smertestillende effekten av 50 mg rofecoxib bedre enn 50 mg diklofenak gitt tre ganger (totalt 150 mg) over 24 timer, vurdert både ved hurtigere innsettende effekt, bedre maksimal effekt og lengre varighet (2). Rygnestad & Slørdal har innvendinger mot studien.

Var studien blindet, og ble to ulike studier slått sammen?

Rygnestad & Slørdal hevder at «Det ser i alle fall ut som pasientene ikke var blindet med hensyn til om de var plassert i rofecoxib- eller diklofenakgruppen», og antyder at det er to forskjellige studier som senere er slått sammen. Selvfølgelig var studien blindet, noe annet ville vært helt uakseptabelt. Misforståelsen baserer seg på at pasientene fikk rofecoxib og matchende placebo eller diklofenak og matchende placebo. For oss er dette en underlig kritikk – vi tror alle leger som har deltatt i studier med sammenlikning av to medikamenter som ser forskjellig ut og har ulikt doseringsintervall, kjenner igjen «double-dummy»-teknikken. For ordens skyld: Pasientene som ble randomisert til rofecoxib, mottok aktiv rofecoxib en gang daglig og placebo for diklofenak tre ganger daglig, men de i motsatt gruppe fikk aktivt diklofenak tre ganger daglig og placebo for rofecoxib en gang daglig. Hadde dette vært to ublindede studier som ble slått sammen, ville også vi vært fristet til å kalle dette «stygt eksempel på elendig bestillings-«forskning»».

Diklofenak – formulering og dosering

Rygnestad & Slørdal hevder at bruken av enterodrasjert diklofenak «naturligvis er absurd». Dette er ikke helt tilfellet, siden alle formuleringer av denne typen diklofenak er enterodrasjerte. Denne formuleringen er så-

ledes helt dominerende både i Norge (93 % av omsetningen de siste 12 måneder (3)) og internasjonalt. Samtidig er det denne formuleringen som hadde akutt smerte som indikasjon i flest land da studien ble gjennomført (riktignok ikke i Norge, men det er viktig å huske at dette ikke er en norsk studie). At komparator i en studie har den indikasjon man studerer, er naturligvis av avgjørende betydning. Det er også tidligere vist at diklofenak i denne formuleringen er effektiv i behandlingen av tannkirurgisk smerte (4, 5).

Rygnestad & Slørdal hevder også at vanlig dosering av diklofenak ved akutt smerte er 1 mg/kg/8 t (1). Vi har ikke klart å finne referansen for dette tallet, men diklofenak skal ifølge Felleskatalogen ved akutte tilstander doseres «initialt 50 mg 2–3 ganger daglig, og ikke overstige 150 mg i døgnet». 50 mg gjentatt tre ganger er derfor ikke unaturlig når man skal vurdere effekt gjennom et helt døgn, og en eventuell bruk av metningsdose på 100 mg er heller ikke tillatt i mange land.

Placebogruppe

Rygnestad & Slørdal kritiserer MSD for å utelate placebogruppen fra illustrasjonen i brevet. De hevder at fordi diklofenak ikke var signifikant forskjellig fra placebo, er studien ikke etterrettelig. Her synes vi kritikken går litt lett over det grunnleggende faktum at statistisk signifikans bestemmes primært av to variabler: Den forskjellen man finner og størrelsen på gruppene. Placebogruppen var bare halvparten så stor som de to gruppene som fikk aktiv behandling, og dette påvirker nødvendigvis signifikansnivået. Det går også klart frem av metoddelen i Chang og medarbeideres artikkel (2, s. 494 statistical analysis) at populasjonens størrelse (120 pasienter per gruppe for diklofenak og rofecoxib) ble valgt for å gi 92 % statistisk styrke til å vise at rofecoxib var mer effektiv enn diklofenak, og at det ikke forelå planer om noen analyser for direkte å sammenlikne de to substansene med placebo. Dermed kunne man argumentere at det ikke ville være rettferdig å hevde at diklofenak ikke var ulik placebo – om man ser på originalpublikasjonen (2), ser man også at forskjellen er helt på kanten til statistisk signifikans (fig 1, s. 497), og det presiseres at i en sekundæranalyse var forskjellen signifikant (s. 500).

Studien inkluderte en placebogruppe ene og alene fordi man spesielt i USA ønsker å validere den smertemodellen som blir brukt, og kanskje også i noen grad tillater sammen-

likning på tvers av studier. I MSDs brev er placebogruppen utelatt ene og alene for å fremheve diskusjonen omkring de to aktive substansene rofecoxib (VIOXX AC) og diklofenak. Dette er, etter internasjonale regler for presentasjon av studieresultater, fullt ut tillatt så lenge publikasjonen inneholder alle data. Vi sender med glede særtrykk av artikkelen til alle som har lyst til å studere den nærmere.

Til slutt hevder Rygnestad & Slørdal at studien «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». De presenterer vel her en uvanlig begrunnelse for ikke å akseptere ny forskning, som i sin natur skal utvide og bryte med konvensjonell viten. Dessuten kan det tillegges at liknende effekt av diklofenak nok allerede er beskrevet i flere tidligere studier (komplett referanseliste finnes i Chang og medarbeideres artikkel (2)). Rygnestad & Slørdal konkluderer med: «Hvis MSD opptrer på denne måten i god tro, er det ille. Hvis de vet hva de gjør, er det langt verre.» Vi mener å ha argumentert for at vi vet hva vi gjør. Samtidig er det viktig å være kritisk til hvordan vitenskapelige data presenteres, men en slik kritikk bør vel underlegges samme krav til kvalitet?

Andreas Moan

andreas_moan@merck.com

Atle Skattebøl

atle_skattebol@merck.com

Medisinsk avdeling

MSD (Norge) A/S

Postboks 458 Brakerøya

3002 Drammen

Litteratur

1. Rygnestad T, Slørdal L. Feilinformasjon om rofecoxib. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2035.
2. Chang DJ, Desjardins PJ, Chen E, Polis AB, McAvoy M, Mockoviak SH et al. Comparison of the analgesic efficacy of rofecoxib and enterocoated diclofenac sodium in the treatment of post-operative dental pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Clin Ther 2002; 24: 490–503.
3. www.farmastat.no.
4. Mehlish D, Kiersch T, Brown P. Pain relief following dental impaction surgery using naproxen, diclofenac-sodium (enteric-coated), or placebo. J Clin Pharmacol 1991; 31: 856.
5. Bakshi R, Jacobs LD, Ehnert S, Picha B, Reuther J. A double-blind, placebo-controlled trial comparing the analgesic efficacy of two formulations of diclofenac in postoperative dental pain. Curr Ther Res 1992; 52: 435–42.

○