

ral safety parameters trended in favor of naproxen, particularly due to the excess in serious cardiovascular events in the rofecoxib group.» Det gäller här – liksom också för CLASS-studien – att väsentliga säkerhetsdata är opublicerade, men de kan läsas på FDAs webbplats: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3677s2_06_villalba

Min tolkning är att Vioxx är farligare än naproxen också för patienter med stor risk för ulkus. Man skall bara välja Vioxx istället för naproxen till 67 patienter för att ytterligare en skall få en allvarlig händelse som t ex hjärtinfarkt eller slaginfall (»numbers needed to harm = 67«).

Smärtlindring

Somliga hävdar att COX-2-hämmarna skulle ge mer effektiv smärtlindring än traditionella NSAID. Det finns inga belägg för en sådan uppfattning. Vid akut smärta är rofecoxib lika bra eller sämre

än ibuprofen 400 mg [6], medan celecoxib vid knäledsartros har jämförbar effekt med paracetamol [7].

Från samhällsperspektiv är det svårt att dra andra slutsatser än att vi inte bör använda COX-2-hämmarna. De är betydligt dyrare än äldre NSAID, och dokumentationen talar för att de är minst lika farliga för patienterna.

Om läkemedelsföretagen vill övertyga oss om att använda dem ändå, kan man föreslå att de genomför en randomiserad klinisk studie där en COX-2-hämmare jämförs med en relevant kontrollbehandling, dvs lågdos ibuprofen i kombination med en protonpumpshämmare.

»Blockbuster«

Det är ironiskt att CLASS-studien, som ju hade ett negativt utfall, antagligen är huvudorsaken till att Celebra i dag är en »block-buster«, som säljer för flera mil-

jarder dollar per år. Det är ännu mer ironiskt att de 16 författarna till den bedrägliga originalartikeln om CLASS [8], som för övrigt alla hade finansiella förhållanden till Pharmacia, kan fortsätta att publicera industrifinansierade artiklar som om ingenting har hänt.

Allra mest ironiskt är det att data från hela studien och analyser enligt protokollet uppenbarligen aldrig kommer att publiceras, vilket betyder att framtida metaanalyser kommer att vara allvarligt snedvridna till celecoxibs fördel.

Mats Lindberg

läkemedelskonsultant i Sønderjyllands Amt, Danmark, specialistläkare, MAH (mli@sja.dk)

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lartakiv.lakartidningen.se>
finns fullständig referenslista till artikeln.

Replik från MSD:

Öppen och kontinuerlig resultatredovisning kring Vioxx

■ Fynden i VIGOR-studien kan och skall diskuteras, men att som Jan Håkansson kritisera MSD för att »vilseleda läkarkåren« och söka »påverka resultatredovisningen i välrenommerade tidskrifter« saknar grund och gagnar inte en saklig debatt. Vi är helt eniga med Jan Håkansson om att denna typ av agerande är helt oacceptabel.

Gå till originalarbetet

Jan Håkansson vidhåller att de kardiovaskulära fynden är »rapsodiskt« beskrivna. Som vi redan påpekat fanns dessa fynd väl redovisade i VIGOR-publicationen [1]. Ett sätt för läsaren att göra sin egen bedömning om hur resultaten från VIGOR beskrevs är att gå till originalarbetet i New England Journal of Medicine. VIGOR-publicationen finns lätt tillgänglig för prenumeranter på: www.nejm.org

När resultaten från VIGOR-studien blev kända redovisades de omgående till FDA, andra myndigheter samt kliniska prövare. Vi vill också påpeka att VIGOR-studien, inklusive de kardiovaskulära fynden, första gången rapporterades av MSD redan vid DDW-mötet (Digestive Disease Week) i San Diego i maj 2000 [2], dvs långt innan de publicerades på FDAs webbplats. Därefter har dessa fynd fortlöpande redovisats vid internationella symposier och kongresser.

Det är viktigt i det här sammanhanget komma ihåg att hela studien med kompletta 12-månadersdata snabbt publicerades i New England Journal of

Medicine och att VIGOR var en studie med det primära syftet att undersöka den gastrointestinala säkerheten. Studien var inte vetenskapligt upplagd för att utvärdera andra potentiella fynd.

Oväntade kardiovaskulära fynd

De kardiovaskulära fynden var oväntade. När dessa data blev kända startades en omfattande genomgång av hela vår kliniska studiedatabas; denna utvärdering fortgår kontinuerligt. Vid den senaste uppdateringen, presenterad vid ACR (American College of Rheumatology) i New Orleans i oktober 2002 med 30 500 patienter och 18 500 patientår, bekräftades de tidigare resultaten, dvs att incidensen av kardiovaskulära händelser var i nivå den för med placebo och övriga NSAID förutom naproxen [3]. Jämförbara resultat kan också ses i publikationen av Konstam och medarbetare [4]. Vi redogör även för dessa uppdateringar kontinuerligt till FDA, andra myndigheter och i vetenskapliga tidskrifter [3-5].

Beskrivning av gastrointestinala data

I vår beskrivning av GI-resultaten i VIGOR-studien har vi inte, som Håkansson anger, gjort något »misstag«, ej heller »avsiktligt försökt vilseleda med lite »bättre« siffror i absoluta tal«. Vi redovisade studiens primära endpoint, de s k PUB, såsom de är redovisade såväl i publikationen som i den av europeiska myndigheter godkända produktresumén och i Fass. Med förkortningen PUB avses verifierade, symtomgivande, övre

gastrointestinala perforationer, ulcerationer och blödningar. Vi såg en 50-procentig reduktion av gastrointestinala händelser art som inte minst från patient- och hälsoekonomisk synpunkt måste kunna betraktas som allvarliga och relevanta [6].

I den pågående debatten om coxib är det viktigt att inte glömma bort de problemen med GI-biverkningar som de äldre typerna av NSAID åstadkommer för patienten samt de kostnader biverkningarna genererar. Det finns beräkningar som visar att bara i Sverige avlider ca 175 personer på grund av dessa biverkningar varje år [7].

På en punkt är vi dock eniga med Jan Håkansson: Vi välkomnar EMEAs genomgång av samtliga coxib. Vi är övertygade om att man i EMEAs granskning bedömer varje coxib för sig vad gäller både effekt och säkerhet liksom hur data för respektive läkemedel redovisats.

Smärtlindring och akut smärta

När det gäller Mats Lindbergs inlägg kan vi bara hänvisa till ovanstående och till vårt förra inlägg [8], men det kan finnas anledning att ta upp en av de punkter han berör. Det MSD har hävdade är att Vioxx ger en lika effektiv smärtlindring som vid högsta rekommenderade dos av äldre NSAID – inget annat. Vioxx ger således patienterna effektiv smärtlindring samtidigt som risken för gastrointestinala biverkningar reduceras.

När det gäller akut smärta ser det del-

vis annorlunda ut. Det finns data som visar att Vioxxakut gav en effektivare smärtlindring än den högsta rekommenderade dosen av diklofenak. Denna studie står beskriven i Läkemedelsverkets monografi för Vioxxakut som Mats Lindberg själv hänvisar till [9]. Lindberg har dock valt att utelämna dessa data i sin artikel.

Eva Lilienberg

*Director Medical & Scientific Affairs
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB*

Andreas Moan

*MD, PhD, Merck Sharp & Dohme,
Scandinavian Operations*

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://ltarkiv.lakartidningen.se>
finns fullständig referenslista till artikeln.

Ett brev som inte ändrar min förskrivning

Idag har jag fått ett brev från representanterna Tomas Andersson från Pharmacia och Roland Frösing från Pfizer, där de försöker tillrättalägga och bemöta kritiken mot hur publiceringen av CLASS-studien skedde. Tyvärr går skadan inte så lätt att reparera. Jag och många kolleger med mig har säkert fått klart för oss hur lanseringen av ett nytt läkemedel kan leda till att ofördelaktiga resultat förtigs och mer fördelaktiga framhävs.

De båda representanterna försöker i efterhand förklara varför endast resultat efter 6 månaders behandling presenterades. Som jag förstått det var det då som skillnaden i effekt mellan de prövade medlen var som störst. Självklart var just det målet för publiceringen. Därigenom framstod Celebra som så mycket bättre än om resultat från hela studietiden skulle redovisats. Denna publicering godtogs i en välrenommerad tidskrift utan kritisk kommentar.

Jag har ingen anledning att ändra min förskrivning efter detta brev. Jag följer läkemedelskommitténs rekommendation att förskriva billigare NSAID efter noga övervägande om biverkningsrisker för den enskilda patienten och om inte någon annan (även komplementärmedicinsk) behandling finns att tillgå.

Kristian Holmberg

*allmänläkare, Järna
kristian.holmberg@rixtele.com*

Replik från Pharmacia-Pfizer:

En rättvisande bild ges i den samlade dokumentationen

Det råder inget tvivel om att traditionella NSAID är effektiva läkemedel. För patienter som tolererar dessa i maximal dos är coxiberna inte effektivare. Men det förutsätter att patienten tolererar och kan ta NSAID på optimalt sätt.

Komplikationerna toppen av isberget

Det är endast ett mindre antal patienter som drabbas av allvarliga gastrointestinala komplikationer till följd av NSAID, i Sverige ungefär 2 000 personer per år, vilket motsvarar 1 procent av användarna. En del av dessa patienter känner varningssymtom innan de får sin magsårskomplikation, men de flesta gör det inte.

Dessa komplikationer utgör toppen av det isberg som formas av NSAIDs gastrointestinala biverkningar. Isbergets bas utgörs av ett stort antal patienter som drabbas av illamående, buksmärter, sura uppstötningar och magsår till följd av sin mediciner. Dessa besvär leder till att patienter avbryter behandlingen, får otillräcklig smärtlindring, måste uppsöka sin läkare eller till och med läggas in på sjukhus för utredning och behandling.

Jämförande studier

Mats Lindberg efterlyser jämförande studier mellan Celebra och NSAID + protonpumpshämmare (PPI). Detta är principiellt intressant, då denna behandlingstradition baseras på kunskap om att kombinationen med PPI minskar risken för endoskopiskt verifierade ulkus, men aldrig visats minska risken för allvarliga gastrointestinala komplikationer!

Celebra har i studie efter studie, oavsett dos, visat upp en gastrointestinal tolerabilitet motsvarande placebo [1, 2,] och signifikant lägre risk för magsår än traditionella NSAID, även hos patienter som samtidigt behandlas med lågdos ASA [3]. Celebra hade en mångfaldigt reducerad risk för ulkuskomplicationer jämfört med NSAID i en predefinierad analys av de kliniska registreringsstudierna (4).

CLASS-studien

CLASS utgör ytterligare en del av dokumentationen för Celebra. I säkerhetsstudien CLASS jämfördes dubbel maxdos av Celebra med högsta rekommenderade dos av diklofenak och ibuprofen. Studien skulle pågå i minst 6 månader, och därefter tills ett visst antal events inträffat. Ett antal patienter behandlades i ändå upp till 15 månader. Ett

stort och mellan grupperna obalanserat bortfall av patienter under studiens gång försvårar en relevant jämförelse mellan behandlingarna.

Därför kan man inte dra de slutsatser Mats Lindberg gör från studieresultatet. Amerikanska FDA har valt att analysera resultaten efter 9 månader och inkluderat dessa slutsatser i den amerikanska produkttexten för Celebra [5, 6]. Dessa resultat skiljer sig inte från 6-månadersanalysen, som tidigare publicerats. Analysen av samtliga data har dröjt men kommer att publiceras.

Låg komplikationsgrad verifierad

Den låga förekomsten av ulkuskomplicationer för Celebra som ses i CLASS verifieras i andra studiematerial. I den stora artrosstudien SUCCESS-1 gav Celebra signifikant färre ulkuskomplicationer och sjukhusinläggningar än NSAID [7]. En ny, helt oberoende observationsstudie från Kanada verifierar fynden från randomiserade studier och visar att risken för sjukhusinläggning för magblödning för Celebra inte var högre än för obehandlade kontrollpersoner, medan risken för NSAID var fyra gånger högre [8].

Utveckling av hypertoni och ödem ligger för Celebra, oavsett dos, i nivå med NSAID [5, 6, 9], och incidensen kardiovaskulära biverkningar skiljer sig inte från den för NSAID (inklusive naproxen), vare sig i randomiserade studier eller i epidemiologiska material [5, 6, 10, 11].

Samlade dokumentationen

Med tanke på den komplexa frågeställningen och faktorer som kan påverka utfallet i enskilda undersökningar är det den samlade dokumentationen som bäst återger en vetenskapligt balanserad bild av coxibernas effekt och säkerhet.

Tomas Andersson

*medicinsk rådgivare, specialist i klinisk farmakologi, Pharmacia Sverige AB
tomas.andersson@pharmacia.com*

Roland Frösing

*biträdande medicinsk chef,
specialist i allmän kirurgi, Pfizer AB*

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://ltarkiv.lakartidningen.se>
finns fullständig referenslista till artikeln.