

Celecoxib og CLASS-studien – verre og verre...

Oppstyret rundt denne saken dreier seg om to forhold: hvordan publiserte data fra CLASS skal tolkes, og om Silverstein og medarbeideres publisering er etterrettelig.

Med hensyn til det første punktet, er det verdt å merke seg at produktuavhengige aktører entydig hevder at data ikke gir grunnlag for å tro at celecoxib gir færre bivirkninger enn klassiske NSAID-preparater. Når det gjelder CLASS' primære endepunkt, gastrointestinale komplikasjoner (perforasjon, blødning, obstruksjon), var det ingen signifikant forskjell mellom celecoxibgruppen og kontrollgruppene (1). Etter gjennomgang av data fra CLASS konkluderte en ekspertgruppe hos FDA med at «For upper GI safety, and also for global safety, there does not appear to be any meaningful advantage for Celebrex» (som er salgsnavnet for celecoxib i USA) (2), og dette bekreftes av andre (3). Tidsskriftet har tidligere satt søkelyset på det faktum at den totale forekomsten av alvorlige bivirkninger i CLASS var den samme i celecoxib- og i kontrollgruppene (4–6).

Det andre punktet gjelder etterrettelighet. I artikkelen står det at «patients were randomly assigned to receive treatments ... on a 2 : 1 : 1 basis...» (1). I motsetning til dette bekrefter Wibe & Mæhlum (7) kritikernes påstander om at det lå to studiepopulasjoner til grunn for CLASS. Når utgangspunktet er to populasjoner (og følgelig to randomiseringsprosedyrer), blir presentasjonen i artikkelen (1) direkte feilaktig. Det er da også helt på sin plass at det reises innsigelser (8–11) mot måten artikkelforfatterne analyserer og presenterer data på. Wibe & Mæhlum siterer dessuten direkte fra artikkelen (1) for å avvise kritikken om at CLASS beskrives som en seksmånedersstudie. Sitatet er imidlertid ikke entydig, og står i kontrast til den gjentatte omtalen av CLASS som en seksmånedersstudie. I artikkelens «abstract» refereres det til «treatment for 6 months» og bivirkninger som ble observert «during the 6-month treatment period», og i «comment»-delen skriver Silverstein og medarbeidere bl.a. at «Despite the size and duration of this trial, the populations of patients with OA and RA are much larger and therapy continues for substantially longer than 6 months».

To studier lå til grunn for CLASS; en sammenlikning av celecoxib og ibuprofen med total observasjonstid på 15 (noen skriver 16) måneder, og en sammenlikning mellom ce-

lecoxib og diklofenak som gikk over 12 måneder (9–11). Et hovedargument for å rettferdiggjøre at kun CLASS-data etter seks måneders behandling ble rapportert, er at uforholdsmessig mange pasienter i ibuprofen- og diklofenakgruppene angivelig falt ut av studiene med symptomatiske magesår eller andre gastrointestinale symptomer, som hevdes å utgjøre en risiko for senere perforasjon, blødning eller obstruksjon (7, 12). G. Steven Geis («group vice president, clinical research, Pharmacia» og ankermann blant artikkelforfatterne bak CLASS) argumenterer med at «Since symptomatic ulcers are precursors of ulcer complications, patients at high risk who were given non-steroidal anti-inflammatory drugs were being withdrawn more quickly than high risk patients given celecoxib» for å begrunne at man satte strek etter seks måneder (12). I sitt tilsvar i *BMJ* skriver Jüni og medarbeidere (8) at «only 11 out of 44 patients with ulcer complications in CLASS developed gastrointestinal symptoms before an ulcer complication occurred (25 %) and none had a symptomatic ulcer as a precursor». Wibe & Mæhlum (7) gjentar Geis' påstand og refererer til overmål tilsvaret fra Jüni og medarbeidere, men hva er igjen av argumentet?

De nye COX-2-hemmerne har kroniske tilstander som sine primære indikasjonssområder, og langtidsresultatene etter celecoxib-terapi er av stor interesse (jf. sitatet fra Silverstein og medarbeidere ovenfor). De fleste gastrointestinale komplikasjonene som tilkom etter de første seks månedene i CLASS, inntraff i celecoxibgruppen, og en reanalyse av data for hele studieperioden viste færre gastrointestinale komplikasjoner i diklofenakgruppen enn hos dem som fikk celecoxib (11). Alt tyder på at dette var kjent for artikkelforfatterne da CLASS-publikasjonen gikk i trykken (13).

CLASS viser at celecoxib induserer alvorlige bivirkninger med samme frekvens som klassiske NSAID-preparater. Studien har resultert i en rapport (1), hvor selektiv bruk av data, uetterretteligheter, utelatelser, tvilsom bruk av statistiske metoder og finurlig språkføring etterlater et inntrykk av at celecoxib er bedre enn de gamle medikamentene. Når enkeltpersonene og firmaene som står bak konfronteres med dette, gir de oss – gjentatte ganger – «en oppklaring» som ikke forklarer noe som helst, før de skyter brystkassen frem og stiller seg «fullt og helt bak CLASS-studien» (7, 12, 13).

Jeg håper at så mange som mulig tar seg tid til å sette seg inn i denne saken. Den gir

viktig lærdom for alle som arbeider med, har interesse for og ser det skrikende behovet for uavhengig legemiddelinformasjon. Det er også en sak vi skal huske – lenge...

Lars Slørdal

Institutt for laboratoriemedisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Medisinsk teknisk forskningssenter
7489 Trondheim

Litteratur:

1. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247–55.
2. FDA panel finds no safety benefit for Celebrex. *Scrip World Pharm News* 2001; nr. 2616: 19.
3. COX-2 inhibitors update: do journal publications tell the full story? *Therapeutics Letter*. Nov./des. 2001 og jan. 2002, nr. 43. www.ti.ubc.ca/pages/letter43.htm.
4. Vinge E. «COX-2-hämmare – Colombi ägg eller kejsarens nye kläder? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3188–90.
5. Harg P, Madsen S. COX-2-hemmere og kardiovaskulære bivirkninger. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3190.
6. Pomp E. En kritisk vurdering av bivirkningsdata for COX-2-hemmere. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 476–80.
7. Wibe E, Mæhlum S. Celecoxib og CLASS-studien – en oppklaring. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 218.
8. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional NSAIDs? *BMJ* 2002; 325: 163–4.
9. Hrachovec JB, Mora M. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001; 286: 2398.
10. Wright JM, Perry TL, Bassett KL, Chambers GK. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001; 286: 2398–9.
11. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002; 324: 1287–8.
12. Geis GS. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional NSAIDs? *BMJ* 2002; 325: 161–2.
13. Silverstein F, Simon L, Faich G. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001; 286: 2399–400.

○