

Hogyan dizájnolták kedvezőbbre a klinikai vizsgálatok eredményeit?

2015. március 02. 05:15

Milyen statisztikai csalásokat alkalmazva teremtették meg azt a látszatot, hogy a sztatinok biztonságosak és hatékonyak az elsődleges és másodlagos kardiovaszkuláris prevencióban? – címmel jelent meg a vizsgálatokat kritizáló tanulmány.

Milyen statisztikai csalásokat alkalmazva teremtették meg azt a látszatot, hogy a sztatinok biztonságosak és hatékonyak az elsődleges és másodlagos kardiovaszkuláris prevencióban? Ez a címe David M. Diamond és Uffe Ravnskov tanulmányának, amely az Expert Review of Clinical Pharmacology című szaklapban jelent meg ([How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease](#)), és arra is felhívja a figyelmet, hogy **a koleszterinszint csökkentésére alkalmazott sztatinok számos olyan mellékhatással rendelkeznek, amelyek jelentőségét a klinikai vizsgálatok vezetői elhazudták**, holott azok meglehetősen súlyosak is lehetnek, így pl. a rákos halálozás vagy az emlőrák-prevalencia növekedése, központi idegrendszeri rendellenességek (kognitív és hangulatzavarok) vagy myopathia. Mint a szerzők megállapítják: a sztatinok előnyeit felülműlják az általuk okozott károk.

A sztatinokat két évtizeddel ezelőtti piacra kerülésük óta csodadrogként ünneplik, [mondja](#) David M. Diamond, holott nem olyan hatékonyak a szívinfarktus és az agyvérzés megelőzésében, és nem is olyan biztonságosak, mint elhitették velünk. Bár az elmúlt néhány évben a farmaceutikumok közül a legtöbb gyógyszergyári profitot hozó, koleszterinszint-csökkentőként reklámozott sztatinok **valóban csökkentik a koleszterinszintet, nem csökkentik jelentős mértékben a kardiovaszkuláris betegségeket**, folytatják a kutatók, sőt továbbmenve kifejtik: sok klinikai vizsgálat, amely a sztatinok eredményességéről számolt be, nemcsak figyelmen kívül hagyta e gyógyszerek számos súlyos mellékhatását, de statisztikai csalások révén a valóságosnál jobb színben tüntette fel azok hatékonyságát.

Írásában Diamond és Ravnskov elemzi a sztatinokkal kapcsolatos klinikai vizsgálatok adatait, és megállapítják, hogy a sztatinhasználat szószólói statisztikai csalással teremtették meg azt az illúziót, hogy a sztatinok csodaszerek, holott azok káros hatásai jelentősen meghaladják az általuk okozott hasznot. A csalás egyik alapvető módja az, fejtik ki a tanulmány szerzői, ahogy a klinikai vizsgálatok eredményeiről beszámoló cikkek a pozitív és negatív hatások arányát bemutatják. **A gyógyszer hatása a populációra az abszolút kockázattal van összefüggésben**, amit a sztatinok mindössze 1%-kal csökkentenek: 100 embert kell ahhoz sztatinnal kezelni, hogy megelőzzünk egyetlen szívinfarktust. **A sztatin kutatók azonban nem ezt az 1%-ot kommunikálják, hanem a relatív kockázatot**, amivel azt a látszatot keltik, mintha a sztatinok a populáció 30-50%-a számára hasznosak lennének. A pozitív hatások eltúlzását Diamond és Ravnskov három sztatin-vizsgálaton demonstrálta: a Jupiter Trial

(Crestor), az Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) és a British Heart Protection Study elnevezésű vizsgálatokon.

A Jupiter vizsgálatban azt állították, hogy a szívinfarktusok száma 54%-kal csökkent, holott a valódi csökkenés kevesebb volt, mint 1%.

Az ASCOT-LLA vizsgálatban, amit azért hagytak abba a tervezettnél korábban, mert úgy vélték, olyan hatalmasak a vizsgált sztatin előnyei, hogy nincs szükség a vizsgálat folytatására, 3% volt a szívroham és a halálozás aránya a placebócsoporthoz, míg 1,9% a sztatin-csoportban (Lipitor), azaz az abszolút kockázat csökkenése 1,1%, azonban az eredmények kommunikációja során a reklámokban a relatív kockázatcsökkenés értékét használták, és azt állították, hogy a szer 36%-kal csökkenti a szívroham esélyét.

Továbbmenve arra is felhívják a figyelmet az Expert Review of Clinical Pharmacology cikkének szerzői, hogy a sztatinkok sokkal gyakrabban okoznak mellékhatásokat, mint azt a médiának elmondják, vagy ahogy arról az orvosi konferenciákon beszámolnak. Diamond és Ravnskov szerint **a sztatinkok használata következtében megnövekszik a rákos megbetegedések, a katarakta, a diabétesz, a kognitív zavar és a váz-izomrendszeri problémák előfordulása**, és ez a hátrány jelentősen meghaladja a használatuk miatt bekövetkező kardiovaszkuláris előnyt – azonban ezeket **a mellékhatásokat** a klinikai vizsgálatok szerzői **az előnyös hatások bemutatásával szemben általában abszolút kockázattöbblet formájában interpretálják**, és nem a relatív kockázattöbbletet mutatják be.

Diamond és Ravnskov hangsúlyozza: **az alacsony koleszterinszintet egyre gyakrabban hozzák összefüggésbe a rákkockázat növekedésével**, azonban a legtöbb sztatin-vizsgálatot 2-5 éven belül befejezik, és ez az időtartam nem alkalmas a megnövekedett rákkockázat kimutatására.

A mellékhatások elhazudásának egyik példája a CARE vizsgálat, írják a farmakológus és fiziológus szerzők, amelyben az 5 éve sztatint szedők körében 4,2% volt a mellrák előfordulása, míg a placebócsoporthoz 0,34%. Bár ez a különbség szignifikáns, a vizsgálat szerzői nem foglalkoztak vele, mondván: „**nincs ismert biológiai bázisa ennek az adatnak, az valószínűleg anomália**, és a leghelyesebb abban a kontextusban értelmezni, miszerint a vizsgálat során igen alacsony volt a mellékhatások előfordulása”. Mindazonáltal egy hosszú távú vizsgálat bebizonyította, hogy a több mint 10 éve sztatint szedő nők között drámai módon megnő a mellrák előfordulása, míg más vizsgálatok azt mutatják, hogy az alacsony koleszterinszint, és különösképp a sztatinhatalom összefügg a rákos megbetegedés kockázatának növekedésével (pl. Ravnskov U, Rosch PJ, McCully KS. The statin-low cholesterol-cancer conundrum. QJM). Diamond és Ravnskov különben sem ért egyet azzal, hogy ne rendelkeznenek magyarázattal a sztatinkok vagy az alacsony koleszterinszint és a rákelőfordulás növekedése közötti összefüggésre: **a lipoproteinek az immunrendszer aktív szereplői, amelyek megkötik a mikroorganizmusokat és azok toxinjait**. A csökkent koleszterinszint ezért jár együtt a vírusos infekciók és a tumorok előfordulásának nagyobb gyakoriságával (pl. hepatitis B és májrák). Más vizsgálatok szerint **az alacsony**

koleszterinszint 10-30 évvel előrejelzi a rákos megbetegedést. Ráadásul a PROSPER vizsgálat elemzése azt is kimutatja, hogy a sztatinnal kezelték rákos kockázata a sztatinkezelés hosszával egyenes arányban és a placebo-csoporthoz képest szignifikáns mértékben növekszik, a PROSPER vezetői mégis azt a következtetést vonták le, jegyzi meg Diamond és Ravnskov, hogy az egybeesés a véletlen műve, és részben valószínűleg annak tudható be, hogy a vizsgálatba olyanokat vontak be, akik rejtett módon már rákosak voltak.

A sztatin-vizsgálatok eredményeiben a vizsgálatvezetők általában azt jelentik, hogy mellékhatásként kevesebb, mint 1%-ban jelenik meg izompusztulás. Azonban érdekes módon, a vizsgálók csak azon vizsgálati alanyok esetében jegyezték fel a myopathiát, akiknél a kreatinin-kináz szintje két vizsgálati időpontban is legalább tízszeresen meghaladta a normális felső értékét. Diamond és Ravnskov megjegyzi: az izompusztulás ennél kisebb, sőt a fiziológiásnál alacsonyabb kreatinin-kináz értékeknél is előfordulhat.

További példák a sztatinnal általában nem említett, de jelentős mellékhatásaira: Muldoon és munkatársainak metaanalízise kimutatja, hogy **a sztatinhasználók körében szignifikáns mértékben megnövekszik a depresszió előfordulása, valamint a balesetekből és az öngyilkosságból, és az agresszív cselekedetekből eredő halálozás** (Muldoon MF, Manuck SB, Matthew HA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. BMJ), és **a sztatin-használóknál 16-szorosa nő a polineuropathia előfordulási aránya** (Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, et al. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. Neurology). Az alacsony koleszterinszint továbbá **a kognitív teljesítmény romlásához, és az Alzheimer-kór előfordulási gyakoriságának növekedéséhez vezet.**

Mint Diamond és Ravnskov kifejti: a sztatinnal beteg tájékoztatóin általában mégsem szerepelnek az idegrendszeri mellékhatások, ha mégis, azt állítják, hogy azok előfordulása igen csekély – ennek az teremti meg a lehetőségét, hogy **a sztatinnal idegrendszeri mellékhatásait 23 különböző alcsoportba osztják, és az alcsoportokba egyenként már valóban nem kerül olyan gyakran eset** (öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolat, öngyilkos viselkedés, afázia, egyensúlyzavar, abnormális koordináció, amiotrófiás laterálszklerózis, amnézia, memóriazavar, átmeneti teljes amnézia, konfúziós kognitív állapot, irritabilitás, paranoia, dezorientáció, demencia, depresszió, neuropathia, extrém fájdalom, szklerózis multiplex, Guillain–Barre szindróma).

Diamond és Ravnskov kitér arra is, a sztatinnal kapcsolatos klinikai vizsgálatok során rendszeresen előfordult, hogy a vizsgálati alanyok közül kizárták azokat, akik a kezdeti időszakban nem reagáltak a sztatinkezelésre, és **csak a válaszadók adatait számolták be a végeredménybe**, továbbá hogy jelentős, **nem bevallott támogatás** érkezett a koleszterinszint-csökkentő gyártó cégektől a koleszterinszinttel kapcsolatos guideline-ok megfogalmazóihoz.

Problémát jelent, hogy a gyógyszercégek vizsgálati adataihoz független kutatók nem férhetnek hozzá - így a mellékhatásokkal kapcsolatos adatokhoz sem -, azok **nem nyilvánosak.**

Mint Diamond és Ravnskov kifejti: ha – konzervatív becslés szerint – csak a sztattinnal kezelték 10%-a esetében jelentkezik káros mellékhatás, az is azt jelenti, **hogyan világszerte több millió egészséges ember válik betegé anélkül, hogy bármilyen haszna is származna a sztatinfogasztásból.**

A szerzők felhívják a figyelmet, hogy bár kényelmes lehet abban bízni, hogy egy tableta majd megoldja a problémát, egyéb stratégiák valóban csökkentik a kardiovaszkuláris kockázatot, így a dohányzás abbahagyása, a normális testsúly fenntartása, a testgyakorlás vagy a stresszredukció, továbbá az alacsony szénhidrát tartalmú diéta, különösen 2-es típusú cukorbetegség esetén alkalmas a szív-érrendszeri kockázat normalizálására.

Dr. Kazai Anita

http://www.medicalonline.hu/eu_gazdasag/cikk/hogyan_dizajnantak_a_klinikai_vizsgalatok_eredmenyeit?utm_source=newsletter&utm_medium=medicalonline_orvosi_hirlevel&utm_campaign=13689