



BEN GOLDACRE

BAD PHARMA

ΤΑ ΠΑΙΧΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΠΑΙΖΕΙ
Η ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Περιεχόμενα

Εισαγωγή	11
1. Απώλεια δεδομένων	23
2. Πώς δημιουργούνται τα νέα φάρμακα;	143
3. Ανεπαρκείς ρυθμιστικές αρχές	171
4. Κακοσχεδιασμένες και μεροληπτικές δοκιμές	231
5. Πιο μεγάλες, πιο απλές δοκιμές	293
6. Μάρκετινγκ	313
Επίλογος: Καλύτερα δεδομένα	443
Γλωσσάρι	475
Ευχαριστίες, προτεινόμενη βιβλιογραφία και μια διευκρίνιση για πιθανά λάθη	477
Σημειώσεις	483
Ευρετήριο	515

1

Απώλεια δεδομένων

Οι χορηγοί παίρνουν την απάντηση που επιθυμούν

Πριν αρχίσουμε, οφείλω να τονίσω κάτι που ισχύει πέρα από κάθε αμφισβήτηση: οι δοκιμές που χρηματοδοτούνται από τον φαρμακευτικό κλάδο είναι πιο πιθανό να δώσουν θετικό, ευνοϊκό αποτέλεσμα σε σύγκριση με τις δοκιμές των οποίων οι χρηματοδότες είναι ανεξάρτητοι. Αυτό είναι και το βασικό μου επιχείρημα, ωστόσο το πρώτο κεφάλαιο θα είναι πολύ σύντομο καθώς το φαινόμενο έχει τεκμηριωθεί επαρκώς από τις ολοένα και περισσότερες «έρευνες που έχουν ως αντικείμενο άλλες έρευνες». Επίσης, τα τελευταία χρόνια αυτού του είδους οι έρευνες έχουν διευκολυνθεί, αφού οι κανονισμοί που επιβάλλουν στους ερευνητές να δηλώνουν τη χρηματοδότηση από φαρμακευτικές έγιναν πιο σαφείς.

Μπορούμε να ξεκινήσουμε με μια πρόσφατη έρευνα. Το 2010 τρεις ερευνητές από το Χάρβαρντ και το Πανεπιστήμιο του Τορόντο αναζήτησαν όλες τις δοκιμές που είχαν γίνει σε πέντε από τις κυριότερες κατηγορίες φαρμάκων –στα αντικαταθλιπτικά, στα φάρμακα κατά του έλκους κ.ά.– και εστίασαν την προσοχή τους σε δύο στοιχεία: αν είχαν θετικό αποτέλεσμα και αν είχαν λάβει χρηματοδότηση από τη φαρμακοβιομηχανία.¹ Συγκέντρωσαν συνολικά περισσό-

τερες από 500 δοκιμές: το 85% των χρηματοδοτούμενων από τη βιομηχανία έδιναν θετικά αποτελέσματα για τα φάρμακα, κάτι που ίσχυε μόνο για το 50% των δοκιμών με κρατική χρηματοδότηση. Πρόκειται για πολύ σημαντική διαφορά.

Το 2007 διεξήχθη μια έρευνα η οποία συνέκρινε όλες τις δημοσιευμένες μελέτες που εξέταζαν κατά πόσον ωφελούν οι στατίνες.² Οι στατίνες είναι φάρμακα που ελέγχουν τη χοληστερόλη και μειώνουν τις πιθανότητες καρδιακής προσβολής· χορηγούνται σε πολύ μεγάλες ποσότητες και θα δείτε να αναφέρονται πολλές φορές στις σελίδες αυτού του βιβλίου. Η εν λόγω έρευνα εντόπισε συνολικά 192 δοκιμές, οι οποίες συνέκριναν είτε στατίνες μεταξύ τους είτε στατίνες με άλλο είδος θεραπείας. Αφού πρώτα οι ερευνητές απέκλεισαν τους υπόλοιπους παράγοντες (θα δούμε τι ακριβώς σημαίνει αυτό αργότερα), ανακάλυψαν ότι οι δοκιμές που χρηματοδοτούνταν από τη φαρμακοβιομηχανία ήταν είκοσι φορές πιθανότερο να δώσουν αποτελέσματα θετικά για το υπό δοκιμή φάρμακο. Η διαφορά είναι και πάλι πολύ μεγάλη.

Ας δούμε μια άλλη περίπτωση. Το 2006 κάποιοι ερευνητές εξέτασαν όλες τις δοκιμές ψυχιατρικών φαρμάκων που δημοσιεύτηκαν σε τέσσερα επιστημονικά περιοδικά στη διάρκεια μίας δεκαετίας, 524 συνολικά. Οι εταιρείες-χορηγοί απέσπασαν θετικά αποτελέσματα για το φάρμακό τους στο 78% των περιπτώσεων, ενώ οι δοκιμές που είχαν ανεξάρτητους χρηματοδοτές έδωσαν θετικό αποτέλεσμα μόνο στο 48% των περιπτώσεων. Αν συγκρινόταν ένα ανταγωνιστικό σε σχέση με αυτό του χορηγού φάρμακο στο πλαίσιο της δοκιμής, τα έβρισκε σκούρα: οι πιθανότητες να περιοχύσει ήταν μόλις 28%.³

Αυτά τα αποτελέσματα είναι στενόχωρα και ανησυχητικά, μην ξεχνάτε όμως ότι προέρχονται από μεμονωμένες έρευνες. Όταν διεξάγονται πολλές έρευνες σε έναν τομέα, υπάρχει πάντα η πιθανότητα κάποιος –εγώ, ας πούμε– να είναι επιλεκτικός με τα αποτελέσματα και να δώσει μια μεροληπτική εικόνα. Θα μπορούσα να

κάνω ακριβώς αυτό για το οποίο κατηγορώ τις φαρμακευτικές, δηλαδή να σας λέω μόνο για τις έρευνες που ενισχύουν τα επιχειρήματά μου και να αποκρύπτω όσες δείχνουν ότι δεν υπάρχει λόγος ανησυχίας.

Προκειμένου οι ερευνητές να αποφύγουν αυτό τον κίνδυνο, εφπύραν τη συστηματική ανασκόπηση. Θα τη συζητήσουμε αναλυτικότερα λίγο πιο κάτω, καθότι θεωρείται κομβικής σημασίας στη σύγχρονη ιατρική, όμως στην πραγματικότητα η συστηματική ανασκόπηση είναι κάτι απλό: αντί να ψάχνουμε εδώ κι εκεί στη βιβλιογραφία, επιλέγοντας συνειδητά ή ασύνειδα όσα άρθρα ενισχύουν τις προκαταλήψεις μας, αποφασίζουμε να εφαρμόσουμε μια επιστημονική, συστηματική προσέγγιση στην ίδια τη διαδικασία της αναζήτησης τεκμηρίων, διασφαλίζοντας ότι τα στοιχεία μας είναι όσο το δυνατόν πιο πλήρη και αντιπροσωπευτικά των ερευνών που έχουν γίνει.

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις είναι πολύ πολύ δαπανηρές. Το 2003, συμπτωματικά, δημοσιεύτηκαν δύο μαζί οι οποίες εξέταζαν το ειδικό θέμα που μας απασχολεί. Συγκέντρωναν όλες τις μελέτες που είχαν δημοσιευτεί ως τότε αναφορικά με το αν η χρηματοδότηση από φαρμακευτικές συσχετιζόταν με αποτελέσματα ευνοϊκά γι' αυτές τις εταιρείες. Οι συγκεκριμένες συστηματικές ανασκοπήσεις ακολουθούσαν ελαφρώς διαφορετική μεθοδολογία η καθεμία στην επιλογή των επιστημονικών άρθρων, όμως και οι δύο βρήκαν ότι οι δοκιμές που χρηματοδοτούνται από τις φαρμακευτικές εταιρείες είναι, περίπου, τέσσερις φορές πιο πιθανό να δώσουν θετικά αποτελέσματα για κάποιο φάρμακο.⁴ Μία ακόμα ανασκόπηση, του 2007, εξέτασε τις νέες μελέτες που δημοσιεύτηκαν στα τέσσερα χρόνια που μεσολάβησαν από τις δύο ανασκοπήσεις του 2003: εντόπισε είκοσι νέες μελέτες, από τις οποίες οι δεκαοκτώ έδειχναν ότι οι δοκιμές με χορηγούς από τον κλάδο της φαρμακοβιομηχανίας είναι πιο πιθανό να δώσουν κολακευτικά αποτελέσματα για κάποιο φάρμακο.⁵

Σας λέω όλες αυτές τις λεπτομέρειες για να τονίσω ότι είναι απολύτως βέβαιο: οι δοκιμές που χρηματοδοτούνται από τη φαρμακοβιομηχανία δίνουν θετικά αποτελέσματα, και αυτό δεν είναι απλώς η ιδέα μου ούτε μια υποψία που μου γεννήθηκε διαβάζοντας κάποιες τυχαίες έρευνες. Είναι ένα πρόβλημα που έχει καταγραφεί και διερευνηθεί επαρκώς, παρόλο που κανείς, όπως θα δούμε, δεν έκανε κάτι για να αλλάξει την κατάσταση.

Υπάρχει και μια άλλη έρευνα για την οποία θα ήθελα να σας μιλήσω. Δείχνει ότι το μοτίβο των δοκιμών που χρηματοδοτούνται από φαρμακευτικές και δίνουν θετικότερα αποτελέσματα γι' αυτές δεν παρατηρείται μόνο στα δημοσιευμένα επιστημονικά άρθρα, αλλά και στα πρακτικά των επιστημονικών συμποσίων, όπου παρουσιάζονται συχνά για πρώτη φορά νέα στοιχεία (μερικές φορές, όπως θα δούμε, τα δεδομένα των δοκιμών απλώς ανακοινώνονται στα επιστημονικά συμποσία, καθώς οι πληροφορίες για το πώς διεξήχθη η έρευνα είναι ελάχιστες).

Οι Fries και Krishnan μελέτησαν όλες τις περιλήψεις ερευνών που παρουσιάστηκαν το 2001 στις συνεδριάσεις του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR) και οι οποίες ανέφεραν οποιουδήποτε είδους δοκιμή η οποία χρηματοδοτούνταν ανοιχτά από τη φαρμακοβιομηχανία, θέλοντας να βρουν το ποσοστό των αποτελεσμάτων που ήταν ευνοϊκά για το φάρμακο του χορηγού. Σε λίγο θα διαβάσετε μια απίστευτη φράση από την έρευνα των Fries και Krishnan, που για να την καταλάβετε καλύτερα θα πρέπει να γνωρίζετε τη μορφή των άρθρων στα επιστημονικά περιοδικά. Κατά νόμο, η ενότητα με τα αποτελέσματα είναι πολύ μεγάλη: εκεί αναφέρονται τα ανεπεξέργαστα δεδομένα που έχουν να κάνουν με το κάθε αποτέλεσμα και τον κάθε αιτιώδη παράγοντα, τα οποία όμως δεν είναι μόνο αριθμοί. Εκτός από αριθμούς, δίνονται τα «εύρη», ίσως να αναφέρονται οι υποκατηγορίες, γίνονται στατιστικοί έλεγχοι και το κάθε επιμέρους στοιχείο του αποτελέσματος περιγράφεται υπό μορφή πίνακα, και πιο περιληπτικά εντός του κυρίως κειμένου, όπου

επεξηγούνται τα σημαντικότερα αποτελέσματα. Αυτή η μακρά διαδικασία καταλαμβάνει, συνήθως, πολλές σελίδες. Στην έρευνα των Fries και Krishnan (2004) δεν ήταν απαραίτητες όλες αυτές οι λεπτομέρειες. Η ενότητα με τα αποτελέσματα περιλαμβάνει μία μόνο, απλή και –μου φαίνεται– παθητικο-επιθετική πρόταση:

Τα αποτελέσματα όλων των τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (45 στις 45) ήταν ευνοϊκά για το φάρμακο του χορηγού.

Αυτό το απίστευτο πόρισμα έχει μια ενδιαφέρουσα παράπλευρη συνέπεια, αν θέλετε να κερδίσετε χρόνο κόβοντας δρόμο. Από τη στιγμή που όλες οι δοκιμές με χρηματοδότηση της φαρμακοβιομηχανίας έχουν θετικό αποτέλεσμα, δεν χρειάζεται να ξέρετε κάτι άλλο για μια μελέτη προκειμένου να προβλέψετε την έκβασή της: αν χρηματοδοτήθηκε από τον φαρμακευτικό κλάδο, τότε μπορείτε να είστε βέβαιοι ότι η δοκιμή βρήκε το φάρμακο υπέροχο.

Πώς γίνεται αυτό; Γιατί οι χρηματοδοτούμενες από τη φαρμακοβιομηχανία δοκιμές να δίνουν σχεδόν πάντα θετικό αποτέλεσμα; Αυτό, όσο μπορούμε να είμαστε κατηγορηματικοί, οφείλεται σε έναν συνδυασμό παραγόντων. Κάποιες φορές οι δοκιμές είναι ηθελπημένα ελαττωματικές. Π.χ., μπορείτε να συγκρίνετε το νέο σας φάρμακο με ένα άλλο που ξέρετε ότι είναι άχρηστο – ένα υπάρχον φάρμακο σε ανεπαρκή δόση ή ένα χάπι ζάχαρης-πλασέμπο που δεν κάνει σχεδόν τίποτα. Μπορείτε να επιλέξετε τους ασθενείς σας πολύ προσεκτικά, ώστε να υπάρχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να αντιδράσουν θετικά στη θεραπεία σας. Μπορείτε επίσης να ρίξετε μια ματιά στα αποτελέσματα πριν τελειώσει η δοκιμή και να τη διακόψετε νωρίς αν αυτά είναι θετικά (μια πρακτική που –για λόγους τους οποίους θα συζητήσουμε αργότερα– είναι πραγματικό «στατιστικό δηλητήριο»). Και άλλα πολλά.

Προτού όμως δούμε αυτά τα συναρπαστικά τεχνάσματα και τους μεθοδολογικούς ελιγμούς που εμποδίζουν μια δοκιμή να εξακριβώσει

με αμεροληψία το κατά πόσον μια θεραπεία είναι αποτελεσματική, θα αναφέρουμε κάτι απλούστερο. Συχνά οι φαρμακευτικές κάνουν πολλές δοκιμές και, αν δουν ότι τα αποτελέσματα δεν είναι θετικά, απλά δεν τα δημοσιεύουν. Αυτό το πρόβλημα δεν είναι καινούργιο, ούτε περιορίζεται στην ιατρική. Το φαινόμενο των αρνητικών αποτελεσμάτων που χάνονται από προσώπου γης αφορά όλες τις επιστήμες. Αλλοιώνει τα πορίσματα σε τομείς τόσο διαφορετικούς όσο η εγκυφαλική απεικόνιση και τα οικονομικά, ακυρώνει όλες μας τις προσπάθειες να αποφύγουμε την υποκειμενικότητα στην έρευνα· και ό,τι κι αν λένε οι ρυθμιστικοί φορείς, οι φαρμακευτικές εταιρείες ή κάποιοι πανεπιστημιακοί, το πρόβλημα μένει άλυτο εδώ και δεκαετίες.

Οι ρίζες του είναι τόσο βαθιές, που ακόμα και αν διορθώσουμε τα πράγματα σήμερα –αυτή τη στιγμή, μια και καλή, χωρίς να αφήσουμε το παραμικρό νομικό παραθυράκι– και πάλι η κατάσταση θα αργήσει να βελτιωθεί, επειδή θα συνεχίζουμε να ασκούμε την ιατρική, να αποφασίζουμε ξένοιαστοι ποιο φάρμακο θα χορηγήσουμε, στηριζόμενοι σε έρευνες προηγούμενων δεκαετιών που –όπως είδαμε– είναι θεμελιωδώς προβληματικές.

Ωστόσο, κάτι μπορεί να γίνει.

Γιατί τα απολεσθέντα στοιχεία είναι σημαντικά

Η ρεβοζετινίνη είναι ένα αντικαταθλιπτικό φάρμακο που το έχω συνταγογραφήσει κι εγώ. Καθώς οι άλλες θεραπείες δεν είχαν καμία δράση στον ασθενή, αποφάσισα να το δοκιμάσω. Πριν γράψω τη συνταγή, θέλησα να δω τα αποτελέσματα των σχετικών δοκιμών, και έτσι βρήκα πολύ καλά σχεδιασμένες, αντικειμενικές μελέτες οι οποίες είχαν σχεδόν όλες θετικά αποτελέσματα. Η ρεβοζετινίνη ήταν καλύτερη από πλασέμπο, και εξίσου καλή με οποιοδήποτε άλλο αντικαταθλιπτικό σε άμεσες συγκρίσεις. Η χρήση της έχει εγκριθεί από τη Ρυθμιστική Αρχή Φαρμάκων και Προϊόντων Υγείας (MHRA),

τον φορέα που ελέγχει όλα τα φάρμακα στη Μ. Βρετανία. Κάθε χρόνο συνταγογραφούνται παγκοσμίως εκατομμύρια δόσεις. Η ρεβοξετίνη ήταν φαινομενικά μια ακίνδυνη και αποτελεσματική θεραπεία. Συζητήσαμε για λίγο με τον ασθενή τα υπάρχοντα στοιχεία και συμφωνήσαμε ότι ήταν η θεραπεία που έπρεπε να δοκιμάσουμε. Υπέγραψα μια κόλλα χαρτί, τη συνταγή, δίνοντας την άδεια στον ασθενή να πάρει το φάρμακο.

Εντούτοις, είχαμε πέσει και οι δύο θύματα απάτης. Τον Οκτώβριο του 2010 μια ομάδα ερευνητών κατάφερε επιτέλους να συγκεντρώσει όλες τις δοκιμές στις οποίες είχε υποβληθεί η ρεβοξετίνη.⁶ Μέσω μιας επίπονης διαδικασίας –έπρεπε να ψάξουν σε επιστημονικά περιοδικά, να απαιτήσουν τα στοιχεία από τους παρασκευαστές και να μαζέψουν έγγραφα από ρυθμιστικούς φορείς– μπόρεσαν να συγκεντρώσουν όλα τα δεδομένα, τόσο των δημοσιευμένων δοκιμών, όσο και αυτών που δεν εμφανίστηκαν ποτέ σε επιστημονικά περιοδικά.

Όταν αυτά τα στοιχεία μπήκαν δίπλα δίπλα, η εικόνα που σχηματίστηκε ήταν τρομακτική. Σε επτά δοκιμές συνέκριναν τη ρεβοξετίνη με πλασέμπο. Μόνο μία είχε αναμφίβολα θετικά αποτελέσματα, η οποία είχε διεξαχθεί σε 254 ασθενείς: ήταν αυτή που δημοσιεύτηκε σε επιστημονικό περιοδικό για να τη διαβάσουν οι γιατροί και οι ερευνητές. Είχαν γίνει όμως και άλλες έξι δοκιμές, με δέκα φορές περισσότερους ασθενείς, που έδειχναν ότι η ρεβοξετίνη δεν προσέφερε τίποτε περισσότερο από ένα ψεύτικο χάπι ζάχαρης. Καμία από αυτές τις δοκιμές δεν δημοσιεύτηκε. Αγνοούσα παντελώς την ύπαρξή τους.

Και να ήταν μόνο αυτό... Οι δοκιμές που συνέκριναν τη ρεβοξετίνη με άλλα φάρμακα παρουσίαζαν ακριβώς την ίδια εικόνα: τρεις έρευνες με μικρό δείγμα, σε συνολικά 507 ασθενείς, έδειχναν ότι η ρεβοξετίνη ήταν εξίσου καλή με άλλα φάρμακα. Και οι τρεις δημοσιεύτηκαν. Άλλα δεδομένα όμως, από 1.657 ασθενείς, έμειναν αδημοσίευτα, και αυτά τα αδημοσίευτα δεδομένα έδειχναν ότι οι ασθενείς που πήραν ρεβοξετίνη είχαν χειρότερη εξέλιξη από όσους

λάμβαναν άλλα φάρμακα. Και σαν να μην έφταναν όλα αυτά, υπήρχαν και τα στοιχεία που αφορούσαν παρενέργειες. Το φάρμακο φαινόταν ασφαλές στις δημοσιευμένες δοκιμές· όταν όμως είδαμε και τις αδημοσίευτες, βρήκαμε ότι οι ασθενείς που έπαιρναν ρεβοξετίνη εμφάνιζαν πολύ συχνότερα παρενέργειες και ήταν πιθανότερο να το σταματήσουν και να αποχωρήσουν από τη δοκιμή σε σχέση με εκείνους που έπαιρναν κάποιο ανταγωνιστικό προϊόν.

Αν πιστεύετε ότι δεν είναι ειλικρινής η αγανάκτησή μου με όσα διηγούμαι στο βιβλίο –σας διαβεβαιώνω πως, ό,τι κι αν δείτε, εγώ μένω πιστός στα δεδομένα και προσπαθώ να δίνω μια αντικειμενική εικόνα των όσων γνωρίζουμε–, δεν έχετε παρά να διαβάσετε ξανά αυτή την ιστορία. Έκανα ό,τι υποτίθεται ότι περνάει από το χέρι ενός γιατρού. Διάβασα τις δημοσιεύσεις, τις αξιολόγησα με κριτική ματιά, συζήτησα με τον ασθενή και πήραμε την απόφαση μαζί, βάσει των διαθέσιμων στοιχείων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που είχαν δημοσιευτεί, η ρεβοξετίνη ήταν ένα ασφαλές και αποτελεσματικό φάρμακο. Στην πραγματικότητα, όχι μόνο δεν ήταν καλύτερο από ένα χάπι ζάχαρης, αλλά έκανε περισσότερο κακό παρά καλό. Τελικά, ως γιατρός είχα βλάψει τον ασθενή μου, μόνο και μόνο επειδή τα αρνητικά αποτελέσματα για το φάρμακο έμειναν αδημοσίευτα.

Αν αυτό σας φαίνεται απίστευτο, ή και εξοργιστικό, κρατηθείτε γιατί σας περιμένουν πολλά ακόμα. Σε αυτή την περίπτωση δεν παραβιάστηκε κανένας νόμος από κανέναν, και έτσι η ρεβοξετίνη κυκλοφορεί ακόμη στην αγορά, ενώ το σύστημα που επέτρεψε να γίνει κάτι τέτοιο είναι πάντα εν λειτουργία, και αφορά όλα τα φάρμακα, σε όλες τις χώρες του κόσμου. Τα αρνητικά στοιχεία, για όλων των ειδών τις θεραπείες, σε όλους τους τομείς της ιατρικής, εξαφανίζονται. Θα περίμενε κανείς ότι τα νομοθετικά όργανα και οι επαγγελματικοί σύλλογοι θα είχαν εξοβελίσει αυτές τις επιζήμιες πρακτικές, ωστόσο δεν το έκαναν.

Στις επόμενες σελίδες, θα ρίξουμε μια ματιά στις δημοσιεύσεις

που τα αποδεικνύουν όλα αυτά, δείχνοντας ότι το «σφάλμα δημοσίευσης» –το φαινόμενο της μη δημοσίευσης των αρνητικών αποτελεσμάτων– είναι ένα πρόβλημα εγγενές σε όλους τους τομείς της ιατρικής και του πανεπιστημιακού βίου· και επίσης ότι οι ρυθμιστικοί φορείς δεν έκαναν τίποτα, παρόλο που δεκαετίες ερευνών έχουν καταδείξει το μέγεθος του προβλήματος. Προτού όμως στραφούμε σε αυτές τις έρευνες, θέλω να καταλάβετε πόσο σημαντικές είναι οι επιπτώσεις της απόκρυψης στοιχείων.

Τα αποδεικτικά στοιχεία είναι το μόνο πράγμα στην ιατρική που μας επιτρέπει να γνωρίζουμε αν κάτι έχει αποτέλεσμα ή όχι. Προχωρούμε ελέγχοντας θεραπείες όσο πιο προσεκτικά γίνεται, με συγκριτικές δοκιμές, συγκεντρώνοντας όλα τα στοιχεία μαζί. Αυτό το τελικό στάδιο είναι καθοριστικής σημασίας. Αν σας αποκρύψω τα μισά στοιχεία, είναι πολύ εύκολο να σας πείσω για κάτι που δεν ισχύει. Αν, για παράδειγμα, στρίψω ένα κέρμα εκατό φορές και αναφέρω μόνο τις περιπτώσεις που θα έρθει κορόνα, μπορώ να σας πείσω ότι οι δύο όψεις του νομίσματος είναι ίδιες. Όμως αυτό δεν σημαίνει ότι έχω στ’ αλήθεια ένα κέρμα με κορόνες και στις δύο όψεις: μάλλον σημαίνει ότι σας κοροϊδεύω και ότι είστε ανόητοι που με αφήνετε να το κάνω. Κάτι αντίστοιχο ανεχόμαστε –ανεχόμασταν ανέκαθεν– να μας κάνουν στην ιατρική. Οι ερευνητές έχουν το ελεύθερο να διεξάγουν όσες δοκιμές θέλουν και ύστερα να επιλέγουν ποιες θα δημοσιεύσουν.

Οι συνέπειες αυτής της πρακτικής δεν περιορίζονται στην απλή παραπλάνηση γιατρών όσον αφορά τα οφέλη και τα μειονεκτήματα θεραπειών, ούτε αφορούν μόνο τις κλινικές δοκιμές. Σκοπός της ιατρικής έρευνας δεν είναι μόνο η αφηρημένη ακαδημαϊκή γνώση. Η έρευνα αποβλέπει στον άνθρωπο, και έτσι κάθε φορά που δεν δημοσιεύουμε μια δοκιμή εκθέτουμε υπαρκτούς ανθρώπους σε κινδύνους οι οποίοι θα μπορούσαν να αποφευχθούν.

TGN1412

Τον Μάρτιο του 2006 έξι εθελοντές παρουσιάστηκαν σε ένα νοσοκομείο του Λονδίνου προκειμένου να λάβουν μέρος σε μια δοκιμή. Ήταν η πρώτη φορά που ένα νέο φάρμακο, με την ονομασία TGN1412, θα δινόταν σε ανθρώπους, και οι εθελοντές θα εισέπρατταν από 2.000 λίρες ο καθένας.⁷ Μέσα σε μία ώρα από τη χορήγηση του φαρμάκου, οι έξι άντρες είχαν πονοκέφαλο, μυϊκούς πόνους και αδιαθεσία. Μετά τα πράγματα χειροτέρεψαν: οι άντρες ανέβασαν πυρετό, ένιωθαν υπερδιέγερση και κατά διαστήματα ξεχνούσαν ποιοι –και πού– ήταν. Σύντομα άρχισαν να υποφέρουν από ρίγη και ταχυπαλμία, κοκκίνιζαν και έπεφτε η πίεση του αίματός τους. Τα χειρότερα συμπτώματα όμως εμφανίστηκαν μετά: ο ένας παρουσίασε αναπνευστική ανεπάρκεια, αφού έπεσαν τα επίπεδα οξυγόνου στο αίμα του καθώς οι πνεύμονές του γέμισαν υγρό. Κανείς δεν ήξερε γιατί συνέβαινε αυτό. Η πίεση του αίματος ενός άλλου έπεσε στο 65/40· σταμάτησε να αναπνέει κανονικά, μεταφέρθηκε στην εντατική, διασωληνώθηκε και υποβλήθηκε σε μηχανικό αερισμό. Μέσα σε μία μέρα η κατάσταση και των έξι επιδεινώθηκε τρομακτικά: οι πνεύμονές τους ήταν γεμάτοι υγρό, δεν μπορούσαν να αναπνεύσουν, παρουσίαζαν νεφρική ανεπάρκεια, ενώ σχηματίζονταν αιματικοί θρόμβοι παντού στο σώμα τους και τα λευκοκύτταρά τους μειώνονταν επικίνδυνα. Οι γιατροί τους χορηγούσαν ό,τι μπορούσαν: στεροειδή, αντιισταμινικά, αποκλειστές υποδοχέων του ανοσοποιητικού συστήματος. Και οι έξι ήταν σε μηχανικό αερισμό στην εντατική. Σταμάτησαν να παράγουν ούρα· υποβλήθηκαν όλοι σε αιμοδιάλυση· έκαναν μετάγγιση αίματος, με όλο και πιο γρήγορους ρυθμούς· το αίμα τους χρειαζόταν πλάσμα, ερυθροκύτταρα, αιμοπετάλια. Ο πυρετός επέμενε. Ένας άντρας έπαθε πνευμονία. Τα άκρα τους έπαψαν να αιματώνονται. Τα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών τους κοκκίνισαν, ύστερα μπλάβισαν, μαύρισαν τελείως και άρχισαν να σαπίζουν. Χάρη σε ηρωικές προσπάθειες, όλοι τους τελικά επέζησαν.

Το βρετανικό Υπουργείο Υγείας συγκρότησε Ειδική Επιστημονική Ομάδα για να ανακαλύψει τι είχε πάει στραβά, και από αυτή την έρευνα ανέκυψαν δύο ερωτήματα.⁸ Πρώτον, πώς θα μπορούσαμε να αποτρέψουμε κάτι ανάλογο στο μέλλον; Π.χ., είναι εντελώς ανόητο να χορηγούμε μια νέα πειραματική θεραπεία ταυτόχρονα σε έξι συμμετέχοντες, σε μια δοκιμή που γίνεται πρώτη φορά σε ανθρώπους, αν δεν γνωρίζουμε ποια είναι η σωστή δόση. Τα νέα φάρμακα θα έπρεπε να δοκιμάζονται στους εθελοντές σταδιακά, σιγά σιγά, στη διάρκεια μίας μέρας. Αυτό το θέμα απασχόλησε πολύ τους ρυθμιστικούς φορείς και τα ΜΜΕ.

Το δεύτερο ερώτημα ωστόσο δεν έτυχε παρόμοιας προβολής: θα μπορούσαμε να είχαμε προβλέψει αυτό το ανθρώπινο δράμα; Το TGN1412 είναι ένα μόριο που προσκολλάται στον υποδοχέα CD28 των λευκοκυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Ήταν μια νέα πειραματική θεραπεία, και ήταν άγνωστο πώς θα επιδρούσε στο ανοσοποιητικό, ενώ από την άλλη δεν μπορούσε εύκολα να δοκιμαστεί σε ζώα (σε αντίθεση π.χ. με δοκιμές που αφορούν την πίεση του αίματος, επειδή τα ανοσοποιητικά συστήματα των ζωικών ειδών διαφέρουν πολύ το ένα από το άλλο). Όμως, όπως αποκάλυψε η τελευταία έκθεση της ομάδας, παρόμοιο πείραμα είχε γίνει και παλιότερα, το οποίο πολύ απλά δεν δημοσιοποιήθηκε ποτέ. Ένας ερευνητής κατέθεσε στην ομάδα τα αδημοσίευτα αποτελέσματα του πειράματος που έκανε σε έναν άνθρωπο, πριν από δέκα ολόκληρα χρόνια, χρησιμοποιώντας ένα αντίσωμα το οποίο προσκολλάται στους υποδοχείς CD3, CD2 και CD28. Οι επιπτώσεις της χρησιμοποίησης του αντισώματος έμοιαζαν αρκετά με εκείνες του TGN1412, και ο άνθρωπος στον οποίο είχε γίνει το πείραμα είχε αρρωστήσει. Όμως αυτό δεν το ήξερε κανείς, επειδή τα αποτελέσματα δεν ανακοινώθηκαν ποτέ στην επιστημονική κοινότητα. Παρέμεναν άγνωστα και αδημοσίευτα, ενώ θα μπορούσαν να είχαν γλιτώσει έξι ανθρώπους από ένα φρικτό μαρτύριο.

Αυτός που έκανε την πρώτη έρευνα δεν θα μπορούσε να είχε

προβλέψει τις συνέπειες της μη δημοσίευσης, και θα ήταν άδικο να τον κατηγορήσουμε καθώς κινούνταν στο πλαίσιο μιας ερευνητικής κουλτούρας για την οποία το να αφήνεις αδημοσίευτα δεδομένα θεωρείται απόλυτα φυσιολογικό. Η κουλτούρα αυτή επιβιώνει και σήμερα. Η τελική έκθεση αναφορικός με το TGN1412 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η δημοσίευση των δοκιμών που γίνονται για πρώτη φορά σε ανθρώπους είναι πρωταρχικής σημασίας: θα έπρεπε να δημοσιεύονται όλες, μέχρι την τελευταία, ώστε να γίνει η πρακτική αυτή ρουτίνα πια. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της 1ης φάσης της δοκιμής δεν δημοσιεύτηκαν ποτέ ως τώρα. Το 2009 διεξήχθη, για πρώτη φορά, μια έρευνα η οποία εξέταζε πόσες από αυτές τις πρώτες δοκιμές σε ανθρώπους γίνονται γνωστές και πόσες παραμένουν άγνωστες. Οι ερευνητές συγκέντρωσαν όλες τις δοκιμές που είχαν εγκριθεί από μια συγκεκριμένη επιτροπή δεοντολογίας στο διάστημα ενός έτους. Τέσσερα χρόνια μετά, οι εννέα στις δέκα παρέμειναν αδημοσίευτες· οκτώ χρόνια μετά, οι τέσσερις στις πέντε δεν είχαν ακόμη δημοσιευτεί.

Στην ιατρική, και αυτό θα το δούμε επανειλημμένως, η έρευνα δεν είναι κάτι αφηρημένο. Έχει άμεση σχέση με τη ζωή, τον θάνατο, τον ψυχικό και σωματικό πόνο. Κάθε περίπτωση αδημοσίευτης μελέτης ενέχει τον κίνδυνο ενός άλλου δράματος τύπου TGN1412, που μπορεί να αποφευχθεί. Όμως ακόμα και η περίπτωση του TGN1412, που προβλήθηκε ευρύτατα στα διεθνή ΜΜΕ, τα οποία έδειχναν αποκρουστικές εικόνες νεαρών αντρών που έτειναν τα μαυρισμένα τους άκρα από τα κρεβάτια του νοσοκομείου, δεν ήταν αρκετή ώστε να προκαλέσει κάποια κινητοποίηση, καθώς το θέμα της απώλειας δεδομένων είναι πολύ σύνθετο για να χωρέσει σε δυο προτάσεις.

Κάθε φορά που δεν μοιραζόμαστε τα αποτελέσματα μιας βασικής έρευνας, π.χ. μιας δοκιμής που γίνεται για πρώτη φορά σε άνθρωπο, εκθέτουμε κάποιους χωρίς λόγο σε μελλοντικούς κινδύνους. Να ήταν άραγε μια ακραία περίπτωση; Μήπως το πρόβλημα αφορά μόνο τα νέα, πρωτοεμφανιζόμενα πειραματικά φάρμακα που δοκι-

μάζονται σε μικρές ομάδες συμμετεχόντων; Η απάντηση είναι αρνητική.

Τη δεκαετία του 1980 οι γιατροί άρχισαν να χορηγούν αντιαρρυθμικά φάρμακα σε όλους τους ασθενείς που είχαν υποστεί καρδιακή προσβολή. Θεωρητικά, η πρακτική αυτή είχε νόημα: γνωρίζαμε ότι τα αντιαρρυθμικά βοηθούν στην αποκατάσταση του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού. Επίσης, ξέραμε πως όσοι υφίστανται καρδιακή προσβολή είναι πιθανό να πάσχουν από αρρυθμίες· καθώς και ότι αυτές συχνά μένουν अपαρατήρητες, γιατί δεν διαγιγνώσκονται ούτε θεραπεύονται. Η χορήγηση αντιαρρυθμικών σε όλα τα άτομα που πάθαιναν καρδιακή προσβολή φαινόταν σαν μια πολύ συνετή προληπτική ενέργεια.

Δυστυχώς, αποδείχθηκε ότι είχαμε άδικο. Αυτή η συνταγογραφική πρακτική, παρόλο που είχε υιοθετηθεί με τις καλύτερες προθέσεις και σύμφωνα με τις ορθότερες θεωρητικές αρχές, ήταν η αιτία να χάσουν τη ζωή τους πάρα πολλοί άνθρωποι. Η καρδιακή προσβολή είναι ένα συνηθισμένο συμβάν, έτσι ο αριθμός των θανάτων ήταν μεγάλος: πάνω από 100.000 άνθρωποι έχασαν άδικα τη ζωή τους, πριν διαπιστώσουμε ότι η λεπτή ισορροπία οφέλους-κινδύνου ανατρεπόταν σε όσους ασθενείς δεν είχαν αποδεδειγμένα ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό.

Άραγε θα μπορούσαμε να το είχαμε προβλέψει; Δυστυχώς, ναι. Μια δοκιμή που είχε γίνει το 1980 είχε ελέγξει ένα νέο αντιαρρυθμικό φάρμακο, τη λορκαϊνίδη, σε μικρό αριθμό αντρών –λιγότερους από 100– οι οποίοι είχαν υποστεί καρδιακή προσβολή, για να εκτιμηθεί αν αυτό τους ωφελούσε. Οι 9 από τους 48 άντρες που πήραν λορκαϊνίδη πέθαναν, ενώ από τους 47 που πήραν πλασέμπο πέθανε μόνο ένας. Το φάρμακο βρισκόταν στα πρώτα στάδια ανάπτυξης του, και λίγο μετά την πραγματοποίηση της έρευνας απορρίφθηκε τελείως το ενδεχόμενο της χρήσης του για εμπορικούς σκοπούς. Δεν κυκλοφορούσε στην αγορά, και έτσι κανένας δεν σκέφτηκε να δημοσιεύσει τη δοκιμή. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι το πρόβλημα ήταν

κάποια ιδιοτροπία της δραστικής ουσίας και το θέμα έπαψε να τους απασχολεί. Αν είχαν προχωρήσει σε δημοσίευση της έρευνας, τότε θα ήμαστε πολύ πιο επιφυλακτικοί πριν δοκιμάσουμε και άλλα αντιαρρυθμικά σε καρδιοπαθείς, και θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί οι απίστευτες απώλειες – περισσότεροι από 100.000 άνθρωποι κατέληξαν πρόωρα στον τάφο. Όταν οι ερευνητές δημοσίευσαν τελικά τα αποτελέσματα, πάνω από μια δεκαετία μετά, τα συνόδευσαν με ένα *mea culpa*, γνωρίζοντας το κακό που είχε προκληθεί από το γεγονός ότι δεν είχαν προβεί σε δημοσίευση νωρίτερα.

Όταν κάναμε την έρευνα το 1980, πιστέψαμε ότι το αυξημένο ποσοστό θανάτων στην ομάδα που είχε πάρει λορκαϊνίδη ήταν τυχαίο. Η παραγωγή λορκαϊνίδης εγκαταλείφθηκε για εμπορικούς λόγους, με αποτέλεσμα η έρευνα να μη δημοσιευτεί ποτέ. Πρόκειται για ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα «σφάλματος δημοσίευσης». Τα πορίσματα που παρουσιάζουμε εδώ θα μπορούσαν να είχαν εκπέμψει σήμα κινδύνου νωρίτερα.¹⁰

Όπως θα δούμε σε λίγο, το πρόβλημα των αδημοσίευστων δεδομένων είναι πολύ κοινό και αφορά όλους τους τομείς της ιατρικής και του ακαδημαϊκού βίου, παρόλο που το εύρος του και η σοβαρότητα των συνεπειών έχουν καταδειχθεί πέρα από κάθε αμφιβολία. Θα αναφερθούμε σε περιπτώσεις βασικής έρευνας για φάρμακα κατά του καρκίνου, στο Tamiflu, σε δημοφιλή φάρμακα μείωσης της χοληστερίνης, σε προϊόντα αδυνατίσματος, αντικαταθλιπτικά και άλλα, εξετάζοντας στοιχεία που χρονολογούνται από τις απαρχές της ιατρικής επιστήμης έως σήμερα. Υπάρχουν στοιχεία τα οποία μένουν αδημοσίευτα –ακόμα και τώρα που γράφω– αν και αφορούν πολύ δημοφιλή φάρμακα που αρκετοί από εσάς θα πήρατε σήμερα το πρωί. Θα δούμε επίσης γιατί τα διάφορα ρυθμιστικά και επιστημονικά σώματα απέτυχαν επανειλημμένως να αντιμετωπίσουν το πρόβλημα.

Εφόσον οι ερευνητές είναι ελεύθεροι να βάζουν στο συρτάρι

όποιο αποτέλεσμα δεν τους αρέσει, οι ασθενείς εκτίθενται σε απίστευτους κινδύνους σε όλο το φάσμα της ιατρικής, από την έρευνα ως την πρακτική. Οι γιατροί δεν έχουν ιδέα για τις πραγματικές επιπτώσεις των θεραπειών που χορηγούν. Το φάρμακο που δίνω είναι στ' αλήθεια το καλύτερο, ή μήπως δεν έχω πρόσβαση στα μισά δεδομένα των ερευνών; Κανένας δεν το γνωρίζει. Αυτό το πανάκριβο φάρμακο αξίζει τα λεφτά του ή μήπως τα στοιχεία έχουν υποστεί μαγείρεμα; Κανένας δεν το γνωρίζει. Μήπως θα κινδύνευαν οι ασθενείς μου να πεθάνουν παίρνοντας αυτό το φάρμακο; Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι είναι επικίνδυνο; Ούτε αυτό το γνωρίζουμε.

Είναι περίεργο αυτό το φαινόμενο στην ιατρική, μια επιστήμη όπου τα πάντα υποτίθεται ότι βασίζονται σε στοιχεία και όπου καθημερινά ανακύπτουν ζητήματα νομικής φύσεως. Σε μία από τις καλύτερα ρυθμισμένες σφαίρες της ανθρώπινης ζωής αφήσαμε να χαθεί ο έλεγχος, με αποτέλεσμα τα στοιχεία στα οποία βασίζεται η ιατρική να «μολυνθούν» και να αλλοιωθούν. Φαίνεται απίστευτο. Θα δούμε τώρα πόσο βαθιές είναι οι ρίζες του προβλήματος.

Γιατί συνοψίζουμε τα δεδομένα

Το θέμα της απώλειας δεδομένων στην ιατρική έχει μελετηθεί ευρύτατα. Πριν όμως παρουσιάσω τα στοιχεία, είναι απαραίτητο να αντιληφθούμε τη σημασία του προβλήματος από επιστημονική άποψη. Για να γίνει αυτό, θα πρέπει να καταλάβουμε τι είναι οι συστηματικές ανασκοπήσεις και οι «μεταναλύσεις». Αυτά τα δύο εργαλεία είναι από τα σημαντικότερα στη σύγχρονη ιατρική. Είναι εξαιρετικά απλά, όμως παραδόξως άργησαν πολύ να ανακαλυφθούν.

Όταν θέλουμε να μάθουμε αν κάτι είναι αποτελεσματικό ή όχι, πραγματοποιούμε μια δοκιμή. Είναι μια πολύ απλή διαδικασία· η πρώτη καταγεγραμμένη απόπειρα κάποιου είδους δοκιμής προέρχεται από την *Παλαιά Διαθήκη* (Δανιήλ 1.12, αν σας ενδιαφέρει).

Πρώτον, επιλέγουμε ένα ερώτημα που να μην έχει λάβει απάντηση: π.χ., «Η χορήγηση στεροειδών σε γυναίκα που γεννάει πρόωρα αυξάνει τις πιθανότητες επιβίωσης του βρέφους;». Μετά πρέπει να βρούμε τους κατάλληλους συμμετέχοντες, που σε αυτή την περίπτωση είναι οι μητέρες που ετοιμάζονται να γεννήσουν πρόωρα. Θα χρειαστούμε έναν ικανό αριθμό από αυτές, ας πούμε 200 για τη συγκεκριμένη δοκιμή. Ύστερα τις καταθέτουμε τυχαία σε δύο ομάδες, δίνουμε στις μητέρες της πρώτης την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία (ανάλογα με το μέρος όπου βρισκόμαστε) και στις μητέρες της άλλης ομάδας την καλύτερη θεραπεία συν κάποια στεροειδή. Τέλος, όταν ολοκληρώνεται η δοκιμή και στις 200 γυναίκες, μετράμε πόσα μωρά επιβίωσαν σε κάθε ομάδα.

Αυτό το ερώτημα δεν είναι φανταστικό: έχουν γίνει πολλές τέτοιες δοκιμές, ήδη από το 1972. Δύο από αυτές έδειξαν ότι τα στεροειδή σώζουν ζωές, άλλες πέντε όμως δεν εντόπισαν σημαντικό όφελος από τη χρήση τους. Θα έχετε ακούσει ότι οι γιατροί συχνά διαφωνούν όταν τα στοιχεία είναι αντιφατικά, και μια τέτοια περίπτωση έχουμε κι εδώ. Ένας γιατρός που ήδη πιστεύει ακράδαντα ότι τα στεροειδή είναι αποτελεσματικά –εσιάζοντας ίσως σε κάποιον υποθετικό μοριακό μηχανισμό μέσω του οποίου ενδεχομένως να ωφελούν τον οργανισμό– θα μπορούσε να πει: «Για δείτε αυτές τις δύο δοκιμές! Φυσικά και πρέπει να δίνουμε στεροειδή!». Ένας άλλος γιατρός όμως που θα διαισθανόταν ότι τα στεροειδή είναι άχρηστα θα μπορούσε να επικαλεστεί τις πέντε αρνητικές δοκιμές και να δηλώσει: «Συνολικά, τα στοιχεία δείχνουν πως δεν υπάρχει όφελος. Γιατί να πάρουμε το ρίσκο;».

Μέχρι πρόσφατα αυτός ήταν βασικά ο τρόπος με τον οποίο εξελισσόταν η ιατρική. Οι ερευνητές έγραφαν ατέλειωτες, βαρετές εκθέσεις –οι οποίες προέβαιναν σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας– όπου ανέφεραν τα δεδομένα δοκιμών που έπεφταν στην αντίληψή τους με μη συστηματικό τρόπο, συχνά αναπαράγοντας τις δικές τους προκαταλήψεις και αξίες. Ωσπου, τη δεκαετία του 1980, άρχισε να

καθιερώνεται η «συστηματική ανασκόπηση». Πρόκειται για μια ακριβή, οργανωμένη παρουσίαση της βιβλιογραφίας, με σκοπό να περιληφθούν όσα δεδομένα δοκιμών μπορούν να συγκεντρωθούν για κάποιο θέμα, αποφεύγοντας τη μεροληψία υπέρ κάποιου συγκεκριμένου αποτελέσματος. Σε μια συστηματική ανασκόπηση περιγράφουμε επακριβώς τον τρόπο με τον οποίο έγινε η αναζήτηση των στοιχείων: σε ποιες τράπεζες δεδομένων ψάξαμε, ποιες μηχανές αναζήτησης και ποιους καταλόγους χρησιμοποιήσαμε, ακόμα και ποιες λέξεις αναζητήσαμε. Προκαθορίζουμε το είδος των ερευνών που θα συμπεριλάβουμε στην ανασκόπηση και ύστερα παρουσιάζουμε όλα μας τα ευρήματα, μαζί με τα άρθρα που απορρίψαμε, εξηγώντας τον λόγο για τον οποίο τα απορρίψαμε. Με αυτό τον τρόπο διασφαλίζουμε ότι οι μέθοδοί μας χαρακτηρίζονται από πλήρη διαφάνεια και επαναληψιμότητα και είναι ανοιχτές σε κριτική, δίνοντας στον αναγνώστη μια ξεκάθαρη και ολοκληρωμένη άποψη των διαθέσιμων στοιχείων. Μπορεί η ιδέα να ακούγεται απλή, όμως οι συστηματικές ανασκοπήσεις είναι εξαιρετικά σπάνιες εκτός της κλινικής ιατρικής. Πρόκειται για μία από τις πιο σημαντικές και ανατρεπτικές ιδέες των τελευταίων σαράντα χρόνων.

Αφού συγκεντρώσουμε όλα τα δεδομένα από τις δοκιμές, είμαστε έτοιμοι να ξεκινήσουμε κάτι που λέγεται μετανάλυση: περνάμε όλα τα στοιχεία μαζί σε ένα γιγαντιαίο λογιστικό φύλλο, έτσι ώστε να έχουμε ένα συνολικό, αθροιστικό αποτέλεσμα που θα συνιστά την ακριβέστερη σύνοψη των δεδομένων που υπάρχουν για κάποιο κλινικό ζήτημα. Αυτό που προκύπτει είναι το λεγόμενο *δενδρόγραμμα*, ένα παράδειγμα του οποίου βλέπουμε στη σ. 41, στον λογότυπο της Σύμπραξης Cochrane, που είναι ένας διεθνής μη κερδοσκοπικός επιστημονικός οργανισμός ο οποίος, από τη δεκαετία του 1980, συντάσσει εξαιρετικής ποιότητας εκθέσεις για τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με σημαντικά ιατρικά θέματα.

Το δενδρόγραμμα που κατασκευάζουμε, λοιπόν, αναπαριστά όλα τα αποτελέσματα των δοκιμών που έχουν γίνει για τη χορήγηση

στεροειδών σε εγκύους οι οποίες αναμένεται να γεννήσουν πρόωρα. Κάθε οριζόντια γραμμή είναι και μία δοκιμή: όσο πιο αριστερά βρίσκεται η γραμμή, τόσο πιο επωφελής αποδείχθηκε κατά τη δοκιμή η χρήση στεροειδών και τόσο περισσότερες ζωές έσωσε. Η κάθετη στη μέση είναι η «γραμμή μη επίδρασης»: αν η οριζόντια γραμμή αγγίζει τη γραμμή μη επίδρασης, τότε η δοκιμή δεν είχε στατιστικά σημαντικό όφελος. Κάποιες δοκιμές αναπαριστώνται με μακρύτερες οριζόντιες γραμμές: αυτές είναι μικρότερες δοκιμές, με λιγότερους συμμετέχοντες, κάτι που σημαίνει ότι είναι πιο επιρρεπείς σε σφάλμα και ότι η εκτίμηση του οφέλους τους είναι πιο αβέβαιη. Τέλος, το διαμάντι στο κάτω μέρος συμβολίζει το «συγκεντρωτικό αποτέλεσμα»: είναι το συνολικό όφελος της παρέμβασης, στο οποίο αντιπροσωπεύονται τα αποτελέσματα όλων των επιμέρους δοκιμών. Έχει πολύ μικρότερο πλάτος από τις γραμμές των επιμέρους δοκιμών επειδή η εκτίμηση είναι πολύ πιο ακριβής: συνοψίζει τη δράση του φαρμάκου σε πολύ περισσότερους ασθενείς. Στο εικονιζόμενο δενδρόγραμμα βλέπουμε ότι η χορήγηση στεροειδών είναι εξαιρετικά επωφελής – επειδή το διαμάντι απέχει πολύ από τη γραμμή μη επίδρασης. Ουσιαστικά μειώνει τις πιθανότητες θανάτου ενός μωρού που γεννιέται πρόωρα σχεδόν στο μισό.

Το απίστευτο με το δενδρόγραμμα είναι ότι επινοήθηκε τόσο καθυστερημένα. Τόσα χρόνια είχαμε στη διάθεσή μας όλες τις πληροφορίες που χρειαζόμασταν για να αντιληφθούμε ότι τα στεροειδή σώζουν ζωές, και όμως κανείς δεν ήξερε ότι είναι αποτελεσματικά επειδή δεν είχαν γίνει συστηματικές ανασκοπήσεις πριν από το 1989. Συνεπώς, η θεραπεία δεν χορηγούνταν μαζικά, και έτσι πολλά νεογέννητα έχασαν άδικα τη ζωή τους. Όχι επειδή δεν υπήρχαν οι πληροφορίες αλλά επειδή δεν είχαμε τον τρόπο να τις παρουσιάσουμε συνοπτικά.

Αν πιστεύετε ότι επρόκειτο για μια μεμονωμένη περίπτωση, μην ξεχνάτε πόσα προβλήματα αντιμετώπιζε η ιατρική μέχρι πρόσφατα. Το διάγραμμα στη σ. 43 αποτελείται από δύο δενδρογράμ-



THE COCHRANE COLLABORATION®

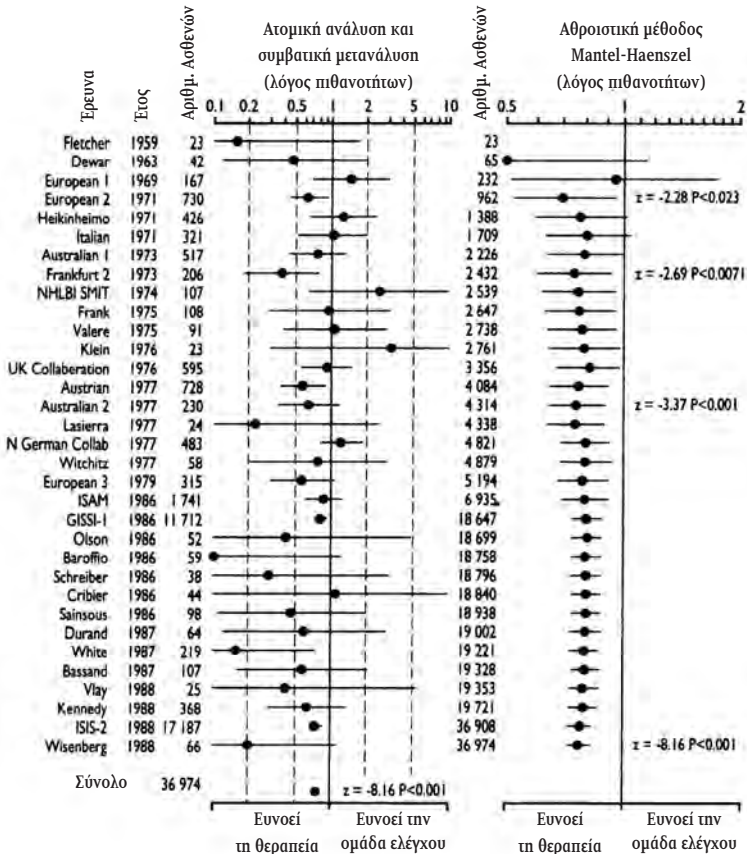
ματα τα οποία παρουσιάζουν όλες τις δοκιμές που έχουν γίνει για να εξακριβωθεί αν η στρεπτοκινάση, ένα θρομβολυτικό φάρμακο, αυξάνει τις πιθανότητες όσων υπέστησαν καρδιακή προσβολή να επιβιώσουν.¹¹

Αρχικά κοιτάξετε μόνο το αριστερό δενδρόγραμμα. Είναι πραγματικό δενδρόγραμμα που το πήραμε από ένα επιστημονικό περιοδικό, γι' αυτό και είναι πιο πυκνό από το σιλιζαρισμένο του λογότυπου της Σύμπραξης Cochrane. Οι βασικές αρχές πάντως είναι ακριβώς οι ίδιες. Κάθε οριζόντια γραμμή συμβολίζει μία δοκιμή, και όπως βλέπετε υπάρχει μεγάλος αριθμός αποτελεσμάτων, με κάποιες δοκιμές να εμφανίζουν όφελος (δεν αγγίζουν την κάθετη γραμμή μη

επίδρασης, «1») και άλλες όχι (τέμνουν την κάθετη γραμμή). Στο κάτω μέρος του βλέπουμε το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα – που σε αυτό το παλιμοδοϊτικό δενδρόγραμμα αναπαριστάται με τελεία και όχι με διαμάντι. Είναι ολοφάνερο, επομένως, ότι η στρεπτοκινάση γενικά σώζει ζωές.

Και αυτό που βλέπουμε στα δεξιά τι είναι; Είναι κάτι που ονομάζουμε αθροιστική μετανάλυση. Αν προσέξετε τις μελέτες του αριστερού διαγράμματος, θα δείτε ότι παρουσιάζονται με χρονολογική σειρά. Η αθροιστική μετανάλυση στα δεξιά ενσωματώνει στα αποτελέσματα κάθε καινούργιας έρευνας αυτά των παλαιότερων δοκιμών, όπως εμφανίζονται χρονολογικά. Έτσι, αν κάποιος έμπαινε στον κόπο να υποβάλλει κάθε χρόνο όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σε μετανάλυση, θα είχαμε την καλύτερη δυνατή επικαιροποιημένη εκτίμηση των αποτελεσμάτων μια δεδομένη χρονική στιγμή. Στο συγκεκριμένο αθροιστικό δενδρόγραμμα βλέπουμε ότι οι οριζόντιες γραμμές, τα «συγκεντρωτικά αποτελέσματα», κονταίνουν όλο και περισσότερο όσο συγκεντρώνονται νέα δεδομένα, και έτσι η εκτίμηση του συνολικού οφέλους από αυτή τη θεραπεία γίνεται ακριβέστερη. Βλέπουμε επίσης πως οι οριζόντιες γραμμές σταμάτησαν εδώ και χρόνια να αγγίζουν την κάθετη γραμμή μη επίδρασης – και το σημαντικότερο, σταμάτησαν πολλά χρόνια πριν αρχίσουμε να δίνουμε στρεπτοκινάση σε άτομα που είχαν υποστεί καρδιακή προσβολή.

Σε περίπτωση που δεν το καταλάβατε ήδη –και για να είμαστε δίκαιοι, και ο ιατρικός κόσμος στο σύνολό του άργησε πολύ να το καταλάβει–, η εικόνα που προκύπτει από το διάγραμμα είναι τραγική. Η καρδιακή προσβολή συνιστά μια πολύ συχνή αιτία θανάτου. Είχαμε μια αποτελεσματική θεραπεία –όλα τα στοιχεία έδειχναν ότι ήταν όντως αποτελεσματική–, αλλά για μια ακόμα φορά δεν ήμαστε σε θέση να τα αναλύσουμε συστηματικά προκειμένου να λάβουμε τη σωστή απάντηση. Στους μισούς από τους συμμετέχοντες στις δοκιμές, οι οποίοι εμφανίζονται στο κάτω μέρος του δενδρογράμματος, επιλέχθηκε με τυχαία κατανομή να μη χορηγηθεί στρεπτοκινάση,



Συμβατική και αθροιστική μετανάλυση 33 δοκιμών ενδοφλέβιας χορήγησης στρεπτοκινάσης για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι λόγοι πιθανοτήτων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για την επίδραση της θεραπείας στη θνησιμότητα παρουσιάζονται σε λογαριθμική κλίμακα.

κάτι που πιστεύω ότι ήταν αντιδεοντολογικό από τη στιγμή που είχαμε την απαραίτητη πληροφόρηση ώστε να συμπεράνουμε ότι η στρεπτοκινάση είναι αποτελεσματική: στερήθηκαν, δηλαδή, μια αποτελεσματική θεραπεία. Όμως δεν ήταν οι μόνοι· το ίδιο ίσχυε εκείνη την εποχή για τους περισσότερους ανθρώπους στον κόσμο.

Αυτές οι ιστορίες πιστεύω ότι δείχνουν γιατί οι συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις είναι τόσο σημαντικές: οφείλουμε να συγκεντρώνουμε όλα τα στοιχεία που υπάρχουν για ένα θέμα και όχι να λαμβάνουμε υπόψη μας μόνο όσα βρεθούν στον δρόμο μας ή μας αρέσουν διαισθητικά. Ο κόσμος της ιατρικής, ευτυχώς, το κατάλαβε αυτό τις τελευταίες δύο δεκαετίες, με αποτέλεσμα οι συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις να χρησιμοποιούνται πλέον ευρύτατα, δίνοντάς μας την ακριβέστερη δυνατή σύνοψη όλων των δοκιμών που έχουν γίνει για ένα συγκεκριμένο ιατρικό θέμα.

Επίσης, οι συγκεκριμένες ιστορίες μάς βοηθούν να καταλάβουμε γιατί είναι επικίνδυνο να χάνονται δεδομένα από δοκιμές. Αν ο ερευνητής ή ο γιατρός σταχυολογεί μόνο ό,τι του αρέσει τη στιγμή που συγκεντρώνει τα διαθέσιμα στοιχεία, και εξετάζει μόνο τις δοκιμές που επιβεβαιώνουν τη διαίσθησή του, μπορεί να σχηματίσει μια λανθασμένη εικόνα των ερευνών. Αυτό δημιουργεί πρόβλημα τόσο στον ίδιο, όσο και σε εκείνους που είναι αρκετά απερίσκεπτοι ή άτυχοι ώστε να αφεθούν στις φροντίδες του. Αν όμως τα δεδομένα των αρνητικών δοκιμών αποκρύπτονται από όλους μας, δηλαδή από το σύνολο της διεθνούς ιατρικής και ερευνητικής κοινότητας, τότε αν θέλουμε να συγκεντρώσουμε όλα τα στοιχεία για να κρίνουμε τι λειτουργεί και τι όχι –κάτι που οφείλουμε να κάνουμε–, η ιδέα που σχηματίζουμε όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι εντελώς εσφαλμένη: υπερεκτιμούμε τα οφέλη της ή θεωρούμε εσφαλμένα ότι μια παρέμβαση ήταν ευεργετική ενώ στην πραγματικότητα ήταν βλαπτική.

Τώρα που εξηγήσαμε τη σημασία των συστηματικών ανασκοπήσεων, θα έχετε καταλάβει γιατί η απώλεια δεδομένων συνιστά πρόβλημα. Επίσης θα έχετε καταλάβει πως, όταν λέω ότι η απώλεια δεδομένων από δοκιμές είναι πολύ μεγάλη, σας μεταφέρω μια πιστή εικόνα της βιβλιογραφίας, επειδή βασίζομαι σε συστηματικές ανασκοπήσεις.

BEN GOLDACRE

BAD PHARMA

ΤΑ ΠΑΙΧΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΠΑΙΖΕΙ Η ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Κάποιοι θα υποστηρίξουν ότι το βιβλίο αποτελεί μια επίθεση κατά της φαρμακοβιομηχανίας, κάτι που είναι φυσικά αληθές. Αλλά δεν είναι μόνο αυτό, ούτε πρόκειται για μια ισοπεδωτική επίθεση. Πιστεύω ότι οι πιο πολλοί από όσους δουλεύουν στον κλάδο είναι καλοπροαίρετοι, στο κάτω κάτω δεν μπορεί να υπάρξει ιατρική χωρίς φάρμακα. Πολλές φαρμακευτικές ανά τον κόσμο έχουν επινοήσει εκπληκτικές καινοτομίες τα τελευταία πενήντα χρόνια, σώζοντας αμέτρητες ζωές. Αυτό όμως δεν δίνει το δικαίωμα στις εταιρείες να αποκρύπτουν στοιχεία, να παραπληθούν γιατρούς και να βλάπτουν ασθενείς.

Τα φάρμακα δοκιμάζονται από αυτούς που τα παρασκευάζουν, μέσω κακοσχεδιασμένων δοκιμών σε έναν εκπληκτικά περιορισμένο αριθμό συνήθιστων, μη αντιπροσωπευτικών ασθενών, ενώ τα αποτελέσματά τους αναλύονται ύστερα με τη βοήθεια τεχνικών οι οποίες είναι εσκεμμένα προβληματικές, ώστε να υπερτονίζουν τα οφέλη των διαφόρων θεραπειών. Όπως είναι επόμενο, οι δοκιμές αυτές έχουν την τάση να δίνουν αποτελέσματα αρεστά στον παρασκευαστή. Όταν οι δοκιμές οδηγούν σε αποτελέσματα που δεν ευχαριστούν τις εταιρείες, αυτές θεωρούν ότι έχουν το δικαίωμα να τις αποκρύπτουν από γιατρούς και ασθενείς, με αποτέλεσμα να έχουμε μια στρεβλή εικόνα της αληθινής δράσης του φαρμάκου.

Ben Goldacre

Ένα βιβλίο που θα σας εξοργίσει, γιατί αναφέρεται στο πώς τα κέρδη των εταιρειών τίθενται υπεράνω της περιθαλψής των ασθενών, στο πώς άνθρωποι πεθαίνουν επειδή δεν αποκαλύπτονται τα στοιχεία των κλινικών δοκιμών, καθώς και στα παιχνίδια που παίζονται ώστε να μη φτάνουν όλα τα δεδομένα στους γιατρούς όταν έρχεται η ώρα αξιολόγησης ενός φαρμάκου.

ISBN: 978-960-566-393-3



9 789605 663933

ΒΟΗΘ. ΚΩΔ.: 6393

Θα πρέπει να διαβαστεί από ευρύτατο κοινό γιατί όποιος το διαβάζει δεν μπορεί παρά να νιώσει βαθύτατη ανησυχία και αξέτατη οργή.

Economist