Tato šokující kniha by měla být povinnou četbou lékařů, pacientů i novinářů!

SVĚTOVÝ BESTSELLER

Ben Goldacre

Zkorumpovaná farmacie

Jak farmaceutické společnosti klamou lékaře a škodí pacientům

CPRESS

Varování! Po přečtení této knihy se už nikdy nebudete na svou lékárničku dívat stejně jako dřív.

BEN GOLDACRE

Zkorumpovaná farmacie

CPress
Brno,
2013

Zkorumpovaná farmacie

Ben Goldacre

Překlad: Eva Kadlecová
Jazyková korektura: Kateřina Janošková
Odpovědná redaktorka: Ivana Auingerová
Sazba: Jan Bazala
Technický redaktor: Radek Střecha

Authorized translation from the English language edition Bad Pharma.
Copyright © Ben Goldacre 2012
Translation © Eva Kadlecová, 2013

Objednávky knih:
www.albatrosmedia.cz
eshop@albatrosmedia.cz
bezplatná linka 800 555 513
ISBN 978-80-264-0167-4

Vydalo nakladatelství CPress v Brně roku 2013 ve společnosti Albatros Media a. s. se sídlem Na Pankráci 30, Praha 4. Číslo publikace 18 059.
© Albatros Media a. s., 2013 Všechna práva vyhrazena. Žádná část této publikace nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem bez písemného souhlasu vydavatele.

1. vydání

ALBATROS MEDIA a.s.

Všem, které to může zajímat

Ben Goldacre *je lékař a spisovatel. Jeho první kniha Bad Science (Prolhaná věda, vydal Cpress 2013) dosáhla ve Velké Británii prvního místa v žebříčku nonfiction literatury. Jen ve Spojeném království se jí prodalo 400 000 výtisků a byla zatím přeložena do 27 jazyků. Ben se ve své práci zaměřuje na rozplétání důkazů ukrytých za klamavými výroky žurnalistů, farmaceutického průmyslu, alternativních terapeutů a vládních zpráv. Od roku 2003 přispívá do listu Guardian a spolupracuje na různých dokumentech pro stanici BBC Radio 4. Žije v Londýně.*

Medicína je rozvrácená. Zatímco pacienti věří, že jejich léky jsou bezpečné a regulované státem, a lékaři se snaží předepisovat jim ty nejúčinnější léky, celosvětový farmaceutický průmysl je byznys o hodnotě 600 miliard amerických dolarů, prošpikovaný korupcí a nenasytností.

Lékaři i pacienti potřebují kvalitní vědecké důkazy, aby se mohli správně a informovaně rozhodovat. Firmy však provádějí zkreslené výzkumy svých vlastních léků, které překrucují a zveličují výsledky. Nelichotivá data se jednoduše ztrácejí. Vládní regulační orgány zadržují životně důležité informace. Zdánlivě nezávislé zájmové a profesní skupiny pacientů a lékařů financuje průmysl ve světě, který je tak prohnilý, že v něm farmaceutický průmysl dokonce poskytuje i vzdělávání pro lékaře a sestry. Tohle všechno má jeden nevyhnutelný výsledek: pacientům se škodí, zbytečně a v ohromných počtech.

Ben Goldacre je nejlepším britským autorem, který se zabývá vědou ukrytou za medicínou, a tato kniha je jednoznačný, vtipný útok, jenž přesně demonstruje, jak dochází ke zkreslování vědy, jak dochází ke zkáze našich zdravotnických služeb a jak snadné by bylo je napravit.

OBSAH

(1) Chybějící data 15
(2) Odkud se berou nové léky? 97
(3) Podivná regulace léčiv 115
(4) Podivné výzkumy 155
(5) Větší a jednodušší výzkumy 198
(6) Marketing 211

Doslov: Lepší data 292
Vysvětlivky 313
Poděkování, další doporučená literatura a poznámka o chybách 314
Poznámky 317
Rejstřík 318

ÚVOD

Medicína je rozvrácená. A já si doopravdy myslím, že jestli pacienti a veřejnost někdy plně porozumějí tomu, co jim provedli – co připustili lékaři, akademikové a regulační orgány –, budou moc rozzlobení. To můžete posoudit jen vy sami.

Rádi si představujeme, že medicína se zakládá na důkazech a na výsledcích poctivých výzkumů. Ve skutečnosti jsou tyto výzkumy často hluboce pochybené. Rádi si představujeme, že lékaři jsou dobře obeznámeni s výzkumnou literaturou, ale ve skutečnosti před nimi velkou část z ní ukrývají farmaceutické firmy. Rádi si představujeme, že lékaři jsou kvalitně vzdělaní, i když ve skutečnosti značný podíl jejich vzdělávání financuje průmysl. Rádi si představujeme, že regulační orgány pouštějí na trh pouze účinné léky, ačkoli ve skutečnosti schvalují léky zcela beznadějné, u nichž bývají data o vedlejších účincích klidně zatajována před lékaři i pacienty.

Chystám se vám popsat, jak funguje medicína, jen na pár stránkách, v jediném odstavci, který vám bude připadat tak absurdní, tak směšný a zároveň šokující, že až si ho přečtete, zřejmě si budete myslet, že nemístně přeháním. Uvidíme, že celá bašta moderní medicíny se hroutí, protože důkazy, na jejichž základě se rozhodujeme, jsou beznadějně a systematicky deformované; a to není žádná maličkost. Protože v medicíně používají lékaři a pacienti abstraktních dat k rozhodování ve velmi reálném světě z masa a krve. Jsou-li tato rozhodnutí založená na omylu, jejich důsledkem může být smrt, utrpení a bolest.

Tohle není jednoduchý komiksový příběh o zlu a neočekávejte žádné konspirační teorie. Farmaceutické společnosti nezatajují tajemství léčby rakoviny ani nás nezabíjejí svými vakcínami. V tomto druhu příběhů se ukrývá nanejvýš kus poetické pravdy: všichni víme, intuitivně, z nasbíraných úlomků, že v medicíně je něco špatně. Ale většina z nás, včetně lékařů, neví přesně co.

Tyto problémy se ukrývají před zájmem veřejnosti, protože jsou příliš složité, než aby se daly zachytit v útržkovitých projevech a dokonce i v 3 000 slov. To je také důvod, proč se jimi nezabývají politici, aspoň do jisté míry; ale také je to důvod, proč teď držíte v ruce knížku o více než čtyřech stovkách stran. Lidé, kterým jste věřili, že tyto problémy vyřeší, vás zklamali, a protože musíte problému pořádně porozumět, abyste ho mohli začít sami řešit, obsahuje tato kniha všechno, co potřebujete vědět.

Takže abychom si to ujasnili, obsahem této knihy je puntičkářská obhajoba každého jediného tvrzení z následujícího odstavce.

Léky jsou testovány lidmi, kteří je vyrábějí, v chabě navržených výzkumech, na beznadějně nízkých počtech podivných, nereprezentativních pacientů a analyzovány pomocí technik, které jsou pochybené od samého základu, a to takovým způsobem, aby zveličovaly přínosy těchto léků. Asi vás nepřekvapí, že tyto výzkumy mají tendenci docházet k výsledkům, které straní výrobci. Když výzkumy dojdou k výsledkům, které se společnostem nelíbí, jsou tyto naprosto oprávněné je skrýt před lékaři i pacienty, takže vždycky vidíme jen zdeformovaný obrázek skutečných účinků jakéhokoli léku. Regulační orgány vidí většinu výzkumných dat, ale jen z úplných počátků života léku, a dokonce ani pak nepředají tato data lékařům či pacientům, někdy dokonce ani jiným částem vlády. Pokřivené důkazy jsou pak komunikovány a používány pokřiveným způsobem. Během svých čtyřiceti let praxe po dokončení medicíny slýchají lékaři, co funguje, prostřednictvím ad hoc ústního podání, od farmaceutických reprezentantů, kolegů nebo z časopisů. Ale i kolegové mohou být placení farmaceutickou společností – často tajně – stejně jako časopisy. A stejně tak zájmové skupiny pacientů. A nakonec, akademická periodika, která si všichni představují jako zcela objektivní, jsou často potají plánována a sepisována lidmi, kteří pracují přímo pro farmaceutické společnosti, rovněž aniž by se k tomu přiznávali. Někdy je celý akademický časopis přímo vlastněn jednou farmaceutickou firmou. A kromě toho všeho, u několika z nejdůležitějších a nejvytrvalejších problémů v medicíně vůbec nemáme ani tušení, jaká je nejlepší léčba, protože není v ničím finančním zájmu provádět jakékoli výzkumy. Jsou to trvalé problémy, a přestože lidé prohlašují, že mnoho z nich vyřešili, z největší části se jim to nepodařilo; a tak tyhle problémy dál přetrvávají, ale v ještě horší podobě, protože dnes mohou lidé předstírat, že všechno je nakonec v pořádku.

To je docela velký náklad a věřte, že podrobnosti jsou ještě daleko strašnější, než jak to v předchozím odstavci vypadá. Existují jednotlivé příběhy, u nichž budete vážně pochybovat o mravní bezúhonnosti zúčastněných; další, které vás naštvou; a mám podezření, že z některých budete velice smutní. Doufám ale, že nakonec zjistíte, že tohle není jen knížka o špatných lidech. Ve skutečnosti je možné, že i dobří lidé se ve špatně navržených systémech příležitostně dopustí činů velkého zla na cizích lidech a někdy si to vůbec neuvědomí. Současné předpisy – pro společnosti, lékaře a badatele – vytvářejí zvrhlé motivy; a spíše uspějeme, když budeme usilovat o nápravu těchto zhroucených systémů, než když se budeme snažit zbavit svět hrabivosti.

Někteří lidé řeknou, že tato kniha je útokem na farmaceutický průmysl, a je to samozřejmě pravda. Není to ale celá pravda a má to i své hranice. Myslím si, že většina lidí, kteří pracují v tomto průmyslu, má v zásadě dobré srdce a medicína nemůže existovat bez léků. Farmaceutické společnosti celého světa vynalezly za posledních padesát let některé z těch nejúžasnějších inovací a zachránily tak mnoho životů v gigantickém měřítku. To je však neopravňuje zatajovat data, uvádět lékaře v omyl a škodit pacientům.

Když vám dnes akademik nebo lékař poví, že pracuje pro farmaceutický průmysl, udělá to často s výrazem tichých rozpaků. Rád bych se podílel na vzniku světa, kde se budou lékaři i akademici moct cítit aktivně optimističtí, pokud jde o spolupráci s průmyslem, a vytvářet tak lepší léky a lepší pacienty. K tomu bude zapotřebí velkých změn a některé z nich už přicházejí velice dlouho.

Proto, jelikož příběhy, které vám budu vyprávět, jsou tak znepokojující, jsem se snažil jít dál než jen k prostému zdokumentování problémů. Kde existuje evidentní řešení, tam ho popisuji. Zahrnul jsem však na konec každé kapitoly i několik návrhů, co můžete dělat vy, aby se věci zlepšily. Tyto návrhy jsou šité na míru všemu, čím můžete být: lékařem, pacientem, politikem, badatelem, regulátorem nebo farmaceutickou společností.

Ale víc než cokoli jiného bych chtěl, abyste neztratili ze zřetele jednu věc: toto je populárně naučná kniha. Triky a deformace zdokumentované na jejích stránkách jsou krásné, spletité a fascinující ve svých podrobnostech. Skutečný rozsah této vražedné pohromy se nám ukáže teprve po rozuzlení všech detailů. Dobrá věda se zvrátila v průmyslovém měřítku, ale došlo k tomu pomalu, přirozeně se to rozvinulo až časem.

Všechno to spáchali obyčejní lidé, ale mnozí z nich možná vůbec nevěděli, co udělali.

Chci, abyste je našli a řekli jim to.

Co nás čeká

Tato kniha sleduje jednoduchou trajektorii.

Začneme obranou našeho hlavního tvrzení: studie sponzorované průmyslem budou s větší pravděpodobností produkovat výsledky, které lichotí léku sponzora, což bylo do dnešní doby prokázáno bez nejmenších pochyb nejnovějšími výzkumy. V této kapitole se poprvé setkáme také s myšlenkou „systematického přehledu". Systematický přehled je nezkreslený přehled všech důkazů týkajících se dané otázky. Je to ten nejkvalitnější důkaz, který lze vůbec použít, a v kterých oblastech systematické přehledy existují, tam jich používám jako důkazů v průběhu celé této knihy, zatímco popisy jednotlivých studií jsou tu pro vás jen jako ochutnávka toho, jak byl výzkum proveden nebo jak v něm došlo k různým neplechám.

Potom se můžeme podívat na to, jak se farmaceutickému průmyslu daří vytvářet všechny ty pozitivní výzkumy svých léků. Naší první zastávkou bude prozkoumání důkazů naznačujících, že nelichotivá výzkumná data se dají před lékaři a pacienty jednoduše zatajit. Společnosti jsou zcela oprávněné provést sedm studií, ale publikovat pouze ty dvě, co vyšly pozitivně, a toto chování je u nich naprosto běžné. A co víc, dochází k tomu v každé možné oblasti vědy i medicíny: od základního laboratorního výzkumu, kde selektivní publikace zaplňují literaturu falešně pozitivními zjištěními, a tak plýtvají časem všech zúčastněných; přes první výzkumné pokusy, kde se důkazy, že lék může být nebezpečný, prostě zametou pod koberec; až po velké výzkumy používané k informování každodenní klinické praxe. Jelikož před zraky lékařů i pacientů je tajeno takové množství výzkumných dat, nemůžeme vlastně získat žádnou jasnou představu o skutečných účincích léků, které v medicíně dennodenně používáme. Příběhy v této kapitole sahají od antidepresiv přes statiny, léky na rakovinu a doplňky stravy až k léku Tamiflu. Vlády států po celém světě utratily miliardy dolarů za zásoby tohoto léku na chřipku ve strachu z pandemie, a přesto důkazy o tom, jestli lék skutečně snižuje výskyt zápalu plic a úmrtnost, jsou až dodnes zadržované a nedostupné.

Dále se vrátíme o krok zpět, abychom se podívali, odkud léky vlastně pocházejí. Projdeme si celý proces vývoje léku od okamžiku, kdy si někdo vysní novou molekulu, přes testy v laboratořích, na zvířatech až po první testy na lidech a potom rané výzkumy nezbytné k prokázání toho, že lék funguje u pacientů. V těchto místech vás, jak tuším, čeká nejedno překvapení. Nebezpečné první testy léků na lidech se provádějí na bezdomovcích; a co víc, plně klinické výzkumy se globalizují, což je nový vývojový trend, který se objevil velmi náhle, v pouhých několika posledních letech. Díky tomu vyvstávají vážné etické problémy, protože účastníci výzkumů v rozvojových zemích často s velkou pravděpodobností nebudou mít z těchto drahých nových léků žádný užitek; zároveň se nám tu však objevují i zajímavé nové problémy, pokud jde o důvěru v data.

Potom se budeme zabývat státní regulací a vším, čím musíte projít, abyste dostali svůj nový lék na trh. Uvidíme, že laťka je velmi nízko: stačí, aby léky ukázaly, že jsou lepší než nic, a to i tam, kde jsou již na trhu jiné vysoce efektivní léky. To znamená, že skutečným pacientům se dávají pouhé placebo pilulky bez žádného pádného důvodu, ale i to, že na trhu se objevují léky, které jsou horší než ty, co už máme. Uvidíme, že společnosti porušují své sliby ohledně následných studií a u regulačních orgánů jim to prochází. Zjistíme také, jak se dají před regulačními orgány zatajovat data o vedlejších účincích a efektivitě, a že regulační orgány se zase chovají až chorobně tajnůstkářsky a odmítají předávat data, která mají, lékařům a pacientům. A nakonec uvidíme, jaké škody toto tajnůstkářství působí: „víc očí“ často vidí mnohem víc a všimne si problémů u léků; některé z nejhrozivějších způsobených škod regulačním orgánům zcela unikly a všimli si jich jen akademici, kteří byli nuceni o přístup k datům tvrdě bojovat.

Dále si projdeme „podivné výzkumy“. Je lákavé uvěřit, že jednoduchý klinický pokus je vždy poctivým testem určitého léku: a je-li proveden správně, skutečně to tak je. V průběhu mnoha let však bylo zavedeno několik různých triků, které umožňují badatelům přehánět a zveličovat přínosy léků, jež testují. Na tomto místě si možná budete myslet, že některé z těchto chyb jsou zcela nevinné; já o tom se vší vážností pochybuji a mnohem víc mě zajímá, jak nesmírně chytré jsou. Ještě důležitější je, že uvidíme, jak evidentní jsou tyto triky a jak lidé, kteří by na každém jednotlivém článku řetězce měli vědět lépe, od etických komisí až po akademická periodika, dovolili firmám i badatelům zúčastnit se těchto ostudných, očividných pokřivení.

Po krátké odbočce k tomu, jak by se daly vyřešit některé z problémů kolem špatných důkazů – a chybějících důkazů –, se posuneme k marketingu, což je oblast, na kterou zaměřila svou pozornost většina předchozích knih o farmaceutických společnostech.

Zde uvidíme, že farmaceutické společnosti utrácejí každoročně desítky miliard liber ve snaze změnit léčebná rozhodnutí lékařů. Ve skutečnosti utratí dvakrát více za marketing a propagaci než za výzkum a rozvoj nových léků. Protože všichni chceme, aby lékaři předepisovali léky podložené řádnými důkazy, a protože důkazy jsou univerzální, existuje jen jediný možný důvod pro tak obrovské náklady: překroutit praxi založenou na důkazech. Všechny tyto peníze pocházejí přímo od pacientů a vlád, takže za toto privilegium si platíme my sami. Lékaři tráví praktikováním medicíny čtyřicet let života, a to jen s velmi malým množstvím formálního vzdělávání po ukončení počátečního studia. Medicína se za čtyři desetiletí kompletně změní, a jak se doktoři snaží držet krok, jsou bombardováni informacemi: z reklam, které překrucují přínosy a rizika nových léků; od obchodních reprezentantů, již slídí v důvěrných záznamech předpisů pacientům; od kolegů, kteří jsou tiše placeni farmaceutickými společnostmi; z „výuky“, jež je sponzorovaná průmyslem; z nezávislých článků v „akademických“ časopisech, které v tichosti sepisují zaměstnanci farmaceutických firem; a ještě horšími věcmi.

Nakonec se podíváme na to, co se s tím dá dělat. Zatímco lsti marketingu může eticky založený lékař ignorovat, problémy způsobené překroucenými důkazy ovlivňují každého bez výjimky. I ti nejdražší lékaři na světě mohou rozhodovat o péči o vás jedině na základě důkazů, které jsou jim veřejně dostupné, a nikdo k nim nemá žádný speciální zvýhodněný přístup. Jsou-li tyto důkazy pokřivené, jsme všichni vystaveni zcela vyhnutelnému utrpení, bolesti a smrti. Je třeba opravit celý systém, a dokud se to nestane, vězíme v tom velmi opravdově a všichni společně.

Jak číst tuto knihu

Záměrně jsem se rozhodl nevysvětlovat tu každý lékařský pojem, abych šetřil místo a vyhnul se rozptylování. To ale neznamená, že o něco přijdete. Pokud není například vysvětleno či definováno slovo symptom, znamená to, že tento detail skutečně nepotřebujete k tomu, abyste

porozuměli celému příběhu; ale že jsem toto slovo do textu vložil, abych pomohl zdravotníkům a akademikům nalézt pevnou půdu pod nohama a zakotvil pro ně nějaký obecný princip do konkrétního zákoutí medicíny. Akronymy a zkratky si budeme definovat v průběhu textu a poté je používat libovolným způsobem, protože přesně tak hovoří lidé ve skutečném světě. Na konci knihy jsou vysvětlivky pro některé běžné myšlenky, skutečně jen pro případ, že byste si četli kapitoly na přeskáčku, není tam však nic, co by se nevyskytlo v hlavním textu.

Podobně jsem neuváděl celé názvy většiny klinických výzkumů, protože jsou konvenčně známy pod svými zkratkami a protože se s tím neobtěžuje ani většina lékařských učebnic: „výzkum ISIS" nebo „výzkum CAST" jsou v myslích většiny lékařů a akademiků skutečné názvy. Jestli vás to hodně zajímá, můžete si je vyhledat online nebo v poznámkách na konci, nejsou však relevantní pro váš požitek ze čtení ani porozumění argumentům v této knize. Léky představují jiný problém, protože mají dvojí jméno: název účinné látky, což je řádný vědecký název dané molekuly, a potom jméno značkové, používané společností, jež je vyrábí, na obalech a v reklamách, které bývá obvykle o něco poutavější. Obecně vzato lékaři a akademikové jsou toho názoru, že byste měli vždy používat jméno vědecké, protože to vám řekne aspoň něco málo o třídě dané molekuly a je jednoznačnější; zatímco novináři a pacienti budou častěji používat jméno značkové. Nikdo z nich však není zcela jednoznačný v tom, které jméno používá, a přesně tak se v této knize chovám i já. Opět to prostě jen odráží skutečnost, jak lidé hovoří o medicíně v reálném světě.

Na všechny uvedené konkrétní studie je odkazováno na konci knihy. Kde jsem měl možnost volby, snažil jsem se vybrat články v periodikách s otevřeným přístupem, které si může přečíst kdokoli a bezplatně. Snažil jsem se uvádět také články, které poskytují dobrý přehled o daném poli, nebo dobré knihy na dané téma, abyste si mohli o určitých oblastech přečíst víc, když budete chtít.

A nakonec: do jisté míry je tohle oblast, kde potřebujete vědět všechno, abyste porozuměli, jaký to má dopad na cokoli jiného. Velice jsem se snažil uvádět jednotlivé myšlenky ve správném pořadí, ale je-li pro vás veškerý tento materiál něčím zcela novým, možná si povšimnete nějakých dalších spojení – nebo pocítíte větší pobouření – až na druhé přečtení. Neočekával jsem žádné předchozí vědomosti. Předpokládal jsem však, že jste možná ochotní tu a tam vyvinout určité intelektuální úsilí. Některé z těchto věcí

jsou prostě složité. To je také přesně důvodem, proč jsou tyto problémy tak často opomíjeny a proč jsem se vám je snažil zde, v této knize, vysvětlit. Když chcete nachytat lidi se spuštěnými kalhotami, musíte jít k nim domů.

Užijte si to.

Ben Goldacre
Srpen 2012

(1)

CHYBĚJÍCÍ DATA

Sponzoři dostanou odpověď, kterou potřebují

Než se pustíme do práce, musíme si tu určit jednu věc nade vši pochybnost: průmyslem financované výzkumy budou produkovat pozitivní, lichotivé výsledky s větší pravděpodobností než výzkumy financované nezávisle. To je naše základní premisa, a tak vás teď čeká velmi krátká kapitola, protože toto je jeden z nejlépe zdokumentovaných fenoménů na rostoucím poli „výzkumů o výzkumech". V posledních letech začalo být také daleko snazší toto téma studovat, protože pravidla o zveřejňování financování průmyslem začala být o něco jasnější.

Můžeme začít třeba jednou nedávnou prací. V roce 2010 tři badatelé z Harvardu a Toronta vyhledali veškeré výzkumy zabývající se pěti hlavními třídami léků – antidepresiva, léky proti vředům a tak dále – a potom u nich měřili dva klíčové znaky: měly pozitivní výsledky – a byly financované průmyslem?[1] Vědci našli celkem přes pět stovek výzkumů: 85 % průmyslem financovaných studií vyšlo pozitivně, na rozdíl od pouhých 50 % výzkumů financovaných vládou. To je velice významný rozdíl.

V roce 2007 zkoumali vědci všechny publikované výzkumy, které si daly za cíl prozkoumat přínosy statinů.[2] Jde o léky na snížení cholesterolu, které snižují riziko, že dostanete srdeční infarkt, předepisují se ve velmi vysokém množství a v naší knize se objeví opravdu mnohokrát. Tato studie nalezla celkem 192 výzkumů, které porovnávaly buďto jeden statin s jiným, nebo statin s jiným druhem léčby. Když vědci provedli kontrolu na další faktory (do toho, co to znamená, se ponoříme později), zjistili, že průmyslem financované výzkumy podají s dvacetkrát vyšší pravděpodobností výsledky favorizující testovaný lék. To je opět velmi výrazný rozdíl.

A ještě do třetice všeho dobrého. V roce 2006 vyhledali vědci všechny výzkumy psychiatrických léků ve čtyřech akademických časopisech za desetileté období; výsledkem bylo celkem 542 výzkumů. Průmysloví sponzoři získali příznivé výsledky pro svůj lék v 78 % případů, zatímco nezávisle financované výzkumy podaly pozitivní výsledek pouze v 48 % případů. Kdybyste byli konkurenční lék porovnávaný ve výzkumu s lékem jeho sponzora, měli byste to docela těžké: zvítězili byste v mizerných 28 % případů.[3]

To jsou bezútěšné a znepokojivé výsledky, které však pocházejí z jednotlivých studií. Když bylo na nějaké téma provedeno hodně výzkumů, je vždycky možné, že někdo – jako třeba já – může selektivně vybírat jen výsledky, které se mu hodí do krámu, a podávat tak jen částečný obrázek věci. Mohl bych v podstatě dělat úplně přesně to, z čeho obviňuji farmaceutický průmysl, vyprávět vám pouze o těch studiích, které podporují můj názor na věc, a zároveň před vámi ukrývat ty, jež by mu odporovaly.

Jako ochranu před tímto rizikem vynalezli vědci systematickou revizi. Brzy si ji prozkoumáme podrobněji (str. 25), protože se týká podstaty moderní medicíny, ale v zásadě je systematická revize či přehled jednoduchá věc. Místo jednoduchého poflakování po výzkumné literatuře, vědomého nebo nevědomého vybírání článků tu a tam, které podporují vaše již předem existující názory, zaujmete vědecký, systematický přístup k samotným procesům vyhledávání vědeckých důkazů, čímž zajistíte, že vaše důkazy budou tak kompletní a reprezentativní, jak jen je možné, ze všech výzkumů, které kdy byly provedeny.

Systematické přehledy jsou velmi, velmi obtížné. V roce 2003, zcela náhodou, byly publikovány hned dva, které se oba zabývaly konkrétně otázkou, o niž se tu zajímáme. Vzaly veškeré dosud publikované studie zabývající se tím, je-li průmyslové financování výzkumu spojeno s výsledky pozitivními pro tento průmysl. Každý z přehledů zaujal lehce odlišný přístup k vyhledávání výzkumných článků a oba dva zjistily, že průmyslem financované výzkumy docházejí k pozitivním výsledkům celkově s asi čtyřikrát vyšší pravděpodobností.[4] Další revize v roce 2007 se zabývala novými studiemi, které byly publikovány během čtyř let po těchto dvou předchozích revizích. Našla dalších dvacet výzkumů a z nich všechny kromě dvou docházely k závěru, že průmyslem sponzorované výzkumy přinášejí s větší pravděpodobností lichotivé výsledky.[5]

Tyto důkazy tu tak zdlouhavě popisuji, protože chci, aby bylo absolutně jasné, že na toto téma neexistují sebemenší pochybnosti. Průmyslově

sponzorované výzkumy podávají příznivé výsledky, a to není můj názor nebo nějaký náznak z nahodilé a povrchní studie. Je to velmi dobře zdokumentovaný problém, který byl rozsáhle studován, aniž by někdo vystoupil a podnikl proti tomu nějakou účinnou akci, jak uvidíme.

Je ještě jedna nedávná studie, o které bych vám rád řekl. Vychází najevo, že tento vzorec, kde výzkumy financované průmyslem podávají s daleko vyšší pravděpodobností pozitivní výsledky, přetrvává dokonce i tehdy, když se přesuneme z oblasti publikovaných akademických článků a místo nich se podíváme na výzkumné zprávy z akademických konferencí, kde se data často objevují poprvé (uvidíme, že ve skutečnosti se výsledky výzkumů někdy objevují *pouze* na akademických konferencích, a to s velmi malým množstvím informací o tom, jak byly studie provedeny).

Fries a Krishnan zkoumali veškeré výzkumné abstrakty prezentované v roce 2001 na setkáních American College of Rheumatology, které informovaly o nějakém výzkumu a přiznaly průmyslové sponzorství, aby zjistili, jaký podíl z nich došel k výsledkům příznivým pro léky sponzora. Tady se nám objevuje jedna pointa, a abychom ji porozuměli, musíme pochopit něco z toho, jak vypadá akademický článek. Obecně vzato část o výsledcích je dost rozsáhlá: pro každý výsledek jsou uváděna surová čísla, i pro každý možný nahodilý faktor, ale ne jen v podobě surových čísel. Stanovují se „rozsahy", prohledávají se třeba podskupiny, provádějí se statistické testy a každý detail výsledku se popisuje ve formě tabulky i v kratší narativní podobě v textu, aby byly vysvětleny nejvýznamnější výsledky. Tento zdlouhavý proces bývá obvykle rozprostřený na několika stránkách.

V článku Friese a Krishnana [2004] byla tato úroveň detailnosti zbytečná. Oddíl výsledků přestavuje jediná, jednoduchá a – jak si aspoň představuji já – v podstatě pasivně agresivní věta:

> Výsledky všech randomizovaných kontrolovaných výzkumů (45 z 45) byly ve prospěch léku vyráběného sponzorem.

Toto extrémní zjištění má velmi zajímavý vedlejší účinek pro ty, které zajímají zkratky na ušetření času. Protože všechny průmyslově sponzorované výzkumy dojdou k pozitivnímu výsledku, je to vše, co potřebujete o nějaké práci vědět, abyste mohli předpovědět její závěry: pokud byla financována průmyslem, můžete si být absolutně jistí, že výzkum zjistí, že lék je fantastický.

Jak k tomu dochází? Jak se průmyslově financovaným výzkumům téměř vždy podaří získat pozitivní výsledky? Do té míry, v jaké si někdo může být něčím jistý, je to kombinace různých faktorů. Někdy jsou výzkumy pochybené v samotném designu. Můžete porovnávat svůj nový lék s něčím, o čem víte, že to je brak – třeba s existujícím lékem v nepřiměřené dávce nebo s placebo cukrovou tabletkou, která nedělá skoro nic. Můžete si velmi pečlivě vybírat pacienty, aby u nich bylo pravděpodobnější, že se jim po vaší léčbě udělá lépe. Můžete se do svých výsledků zadívat v polovině výzkumu a zastavit ho, když vypadají slibně (což je – ze zajímavých důvodů, o kterých budeme mluvit – hotový statistický jed). A tak dále.

Než ale přejdeme k těmto fascinujícím metodologickým trikům a kličkám, k těmto postrčením a popíchnutím, díky kterým přestane být výzkum poctivou zkouškou toho, jestli nějaká léčba funguje nebo ne, máme po ruce něco ještě daleko jednoduššího.

Někdy provádějí farmaceutické firmy spousty výzkumů, a když vidí, že výsledky jsou nelichotivé, zkrátka je nepublikují. To není žádná novinka a neomezuje se to jen na medicínu. Otázka negativních výsledků, které se někde cestou poztrácejí, se nám objevuje takřka v každém zákoutí vědy. Deformují zjištění na polích tak odlišných, jako jsou zobrazovací metody mozku a ekonomika, proměňují ve výsměch veškeré naše snahy vyloučit ze svých studií možná zkreslení a navzdory všemu, co vám řeknou regulační orgány, farmaceutické společnosti a dokonce i někteří akademikové, jde o problém, který byl po několik desetiletí ponechán bez řešení.

Je dokonce tak hluboce zakořeněný, že i kdybychom ho vyřešili hned dneska – přímo teď, navždy, nadobro, bez jakékoli chybky a skulinky v naší legislativě –, ani to by ještě nepomohlo, protože bychom stále praktikovali medicínu a radostně se rozhodovali o tom, která léčba je nejlepší, na základě několika desetiletí medicínských důkazů, jež jsou – jak teď víte – od základu překroucené.

Přesto však existuje cesta dopředu.

Proč záleží na chybějících datech

Reboxetin je lék, který jsem i já sám předepsal. Jiné léky u tohoto konkrétního pacienta nefungovaly, a tak jsme chtěli vyzkoušet něco nového. Přečetl jsem si výzkumná data, než jsem napsal recept, a nalezl jsem pouze

dobře navržené, poctivé testy s naprosto pozitivními výsledky. Reboxetin byl lepší než placebo a stejně dobrý jako všechna ostatní antidepresiva v přímých srovnáních. Jeho používání je schváleno Regulačním úřadem pro léky a zdravotnické produkty MHRA, jenž spravuje veškeré léky v UK. Každý rok se ho předepisují miliony dávek po celém světě. Reboxetin byl evidentně bezpečným a účinným lékem. S pacientem jsme krátce prodiskutovali důkazy a dohodli jsme se, že to je ten pravý lék, který teď vyzkoušíme. Podepsal jsem kus papíru, předpis, a tím jsem řekl, že chci, aby můj pacient dostal tento lék.

Oba jsme však byli oklamáni. V říjnu 2010 se skupině badatelů konečně podařilo sestavit dohromady veškeré výzkumy, které kdy byly o reboxetinu provedeny.[6] Po dlouhém procesu pátrání – vyhledávání v akademických časopisech, ale také vytrvalém vyžadování dat od výrobců a sběru dokumentů od regulačních orgánů – byli schopni shromáždit veškerá data jak z výzkumů, jež byly publikovány, tak i z těch, které se nikdy neobjevily v akademických periodikách.

Když se všechna tato výzkumná data dala dohromady, jejich výsledkem byl šokující obrázek. Bylo provedeno sedm pokusů, kde se porovnával reboxetin s placebem. Pouze jediný, provedený na 254 pacientech, došel k pěknému, pozitivnímu výsledku, a ten byl publikován v akademickém časopise, aby si ho mohli přečíst lékaři a vědci. Proběhlo však dalších šest pokusů u téměř desetinásobku pacientů. Všechny ukázaly, že reboxetin není o nic lepší než pouhá cukrová pilulka. Ani jeden z těchto výzkumů nebyl publikován. Neměl jsem ponětí, že vůbec existují.

A bylo to ještě horší. Výzkumy, které porovnávaly reboxetin s dalšími léky, ukazovaly přesně tentýž obrázek: tři malé studie na celkem 507 pacientech ukázaly, že reboxetin je právě tak dobrý jako kterýkoli jiný lék. Všechny byly publikované. Data o hodnotě 1 657 pacientů však zůstala nepublikovaná, a tato nepublikovaná data ukazovala, že pacientům užívajícím reboxetin se daří hůř než těm, kteří berou jiné léky. A jako by to už tak nebylo dost zlé, byly tu také údaje o vedlejších účincích. Podle výzkumů, které se objevily v akademické literatuře, vypadal lék v pořádku: když jsme však spatřili nepublikované studie, vyšlo najevo, že pacienti s ním zakoušejí s větší pravděpodobností vedlejší účinky, s větší pravděpodobností přestávají lék brát a s větší pravděpodobností odstupují z výzkumu kvůli vedlejším účinkům, pokud berou reboxetin místo jednoho z jeho konkurentů.

Kdykoli budete na pochybách, jestli mě příběhy v této knize rozčilují – a slibuji vám, že ať se stane cokoli, budu se držet dat a snažit se podat vám pravdivý obrázek o všem, co víme –, stačí, abyste se podívali na tento jediný příběh. Udělal jsem všechno, co se od lékaře očekává. Přečetl jsem si všechny články, kriticky jsem je zhodnotil, pochopil jsem je, prodiskutoval jsem je s pacientem a společně jsme učinili rozhodnutí založené na důkazech. Podle publikovaných dat byl reboxetin bezpečný a účinný lék. Ve skutečnosti nebyl o nic lepší než cukrová tabletka, a co hůř, přinášel víc škody než užitku. Jako lékař jsem udělal něco, co – po zvážení všech důkazů – mému pacientovi ublížilo, a to prostě jen proto, že nelichotivá data nebyla publikována.

Jestli vám to připadá ohromující či přímo pobuřující, vězte, že stojíte teprve na začátku cesty. Protože v dané situaci nikdo neporušil žádný zákon, reboxetin je stále na trhu a systém, který tohle všechno připustil, je nadále ve hře pro všechny léky, ve všech zemích světa. Negativní data se ztrácejí u všech léků, ve všech oblastech vědy. Regulační a profesionální orgány, u nichž bychom rozumově očekávali, že takovéto praktiky potlačí, nás zklamaly.

O několik stránek dál si budeme procházet literaturu, která tohle všechno demonstruje nade vši pochybnost a ukazuje, že „publikační zkreslení" – postup, při kterém se negativní výsledky prostě nezveřejní – se endemicky vyskytuje po celé medicíně a akademickém světě; a že regulačním orgánům se nedaří cokoli s tím udělat, navzdory desetiletím dat, která ukazují na velikost tohoto problému. Než se však dostaneme k tomuto výzkumu, potřebuji, abyste pocítili jeho důsledky, a tak se musíme zamyslet nad tím, proč záleží na chybějících datech.

Důkazy jsou jediný způsob, jak se můžeme v medicíně dozvědět, jestli něco funguje – nebo nefunguje. Ubíráme se kupředu tak, že testujeme věci tak opatrně, jak jen dokážeme, v pečlivých výzkumech a dáváme dohromady *veškeré* důkazy. Tento poslední krok má zásadní význam: když před vámi polovinu dat zatajím, bude pro mě velmi snadné přesvědčit vás o něčem, co není pravda. Když si například stokrát hodím mincí, ale řeknu vám jen o výsledcích, kdy mi padl orel, můžu vás přesvědčit, že má mince orla z obou stran: to znamená, že vás uvádím v omyl, a vy jste blázni, že jste mi to dovolili. A to je přesně ta situace, kterou tolerujeme v medicíně, a vždycky jsme tolerovali. Badatelé mají volnou ruku v tom, že si mohou udělat tolik pokusů, kolik chtějí, a potom si vybírat, které z nich budou publikovat.

(1) Chybějící data

Důsledky tohoto jednání sahají daleko za pouhé pomýlení lékařů ohledně přínosů a škod intervencí pro pacienty a daleko za samotné výzkumy. Lékařský výzkum není nějaká abstraktní akademická snaha: týká se lidí, takže pokaždé, když nepublikujeme nějaký výzkum, vystavujeme tím skutečné, živé lidi zbytečnému, vyhnutelnému utrpení.

TGN1412

V březnu 2006 dorazilo do jedné londýnské nemocnice šest dobrovolníků, aby se zúčastnili výzkumu. Bylo to poprvé, kdy se nový lék jménem TGN1412 měl podat lidem, a každému z nich za to zaplatili 2 000 liber.[7] Do hodiny se u všech mužů objevily bolesti hlavy, svalové bolesti a pocit neklidu. Potom se vše začalo zhoršovat: vysoké teploty, neklid, úseky, kdy zapomínali, kdo a kde jsou. Brzy se všichni třásli, zčervenali, puls jim letěl jako o závod, klesal jim krevní tlak. A potom to přišlo: u jednoho z nich selhalo dýchání, hladina kyslíku v jeho krvi rychle klesala, jak se mu plíce plnily tekutinou. Nikdo nevěděl proč. Dalšímu poklesl krevní tlak na pouhých 65/40, přestal pořádně dýchat a byl odvezen na jednotku intenzivní péče, uspán, intubován, mechanicky ventilován. Během jediného dne se všem šesti udělalo katastrofálně zle: tekutina v plicích, boj o dýchání, selhávání ledvin, krev srážející se nekontrolovatelně po celém těle, mizející bílé krvinky. Lékaři do nich nacpali všechno, co mohli: steroidy, antihistaminika, blokátory receptorů imunitního systému. Všech šest dýchalo uměle na jednotce intenzivní péče. Přestali produkovat moč, všechny je dali na dialýzu, vyměnili jim krev, nejdřív pomalu, potom rychle, potřebovali plazmu, červené krvinky, krevní destičky. Horečky pokračovaly. U jednoho se objevil zápal plic. A potom jim přestala proudit krev do periferních oblastí. Prsty na rukou a nohou jim zčervenaly, zhnědly, potom zčernaly, začaly hnít a odumírat. S nesmírným úsilím vyvázli nakonec všichni živí.

Ministerstvo zdravotnictví svolalo Odbornou vědeckou skupinu, aby se pokusilo porozumět tomu, co se stalo, a z této skupiny vzešly dvě vážné obavy.[8] Zaprvé: můžeme zabránit tomu, aby se něco podobného stalo znovu? Je například naprosto pošetilé podat nový experimentální lék všem šesti účastníkům prvního pokusu na lidech zároveň, jde-li o naprosto neznámou veličinu. Nové léky by se účastníkům měly podávat v dobře naplánovaném procesu, pomalu, po určitou dobu. Této myšlence se dostalo značné pozornosti regulačních orgánů i médií.

Méně známá však byla druhá obava: mohli jsme tuto katastrofu předvídat? TGN1412 je molekula, která se váže na receptor zvaný CD28 na bílých krvinkách imunitního systému. Byl to nový a experimentální lék, který zasahoval do imunitního systému způsoby, kterým se jen sotva rozumělo a které bylo těžké modelovat na zvířatech (na rozdíl, řekněme, od krevního tlaku, protože imunitní systém se mezi různými živočišnými druhy velice liší). Jak ale zjistila finální zpráva, existovaly zkušenosti s podobným zásahem, jen prostě nebyly publikovány. Jeden badatel prezentoval své šetření v nepublikovaných datech ze studie, kterou provedl na jediném lidském subjektu o celých deset let dříve, s použitím protilátky, jež se vázala k receptorům CD3, CD2 a CD28. Účinky této protilátky měly řadu podobností s účinky TGN1412 a člověku, na němž byla testována, se rovněž udělalo zle. Nikdo to ale nemohl vědět, protože autoři se o výsledky nikdy nepodělili s vědeckou komunitou. Zůstaly někde schované, nepublikované, neznámé, ačkoli mohly ochránit šest mužů před strašným, destruktivním, zcela zbytečným utrpením.

Onen původní badatel nemohl předvídat konkrétní újmu, ke které přispěl, a je těžké ho vinit jako jednotlivce, protože fungoval v akademické kultuře, kde zanechat data nepublikovaná se považuje za naprosto normální. Tatáž kultura existuje dodnes. Finální zpráva o TGN1412 dochází k závěru, že je nezbytné sdílet výsledky všech prvních studií na lidech: každá z nich by se měla publikovat, a to zcela rutinně. Výzkumné výsledky první fáze však ani tehdy nebyly publikovány a nestalo se tak dodnes. V roce 2009 byla poprvé vydána studie speciálně se zabývající tím, kolik z těchto prvních pokusů na lidech bylo publikováno a kolik jich zůstalo skryto.[9] Badatelé vzali všechny takové pokusy schválené jednou etickou komisí v průběhu jednoho roku. Po čtyřech letech zůstalo devět z deseti studií nepublikováno; po osmi letech až dosud nebyly publikovány čtyři z pěti studií.

V medicíně, jak budeme vídat znovu a znovu, není výzkum něčím abstraktním: vztahuje se přímo k životu, smrti, utrpení a bolesti. S každým tímto jednotlivým nepublikovaným výzkumem se potenciálně a zcela zbytečně vystavujeme dalšímu TGN1412. Dokonce ani ohromná mezinárodní mediální zpráva s děsivými obrázky mladých mužů mávajících z nemocničních postelí zčernalýma rukama a nohama nestačila k tomu, aby se věci daly do pohybu, protože problém chybějících dat je příliš komplikovaný, než aby se dal shrnout do jediné věty.

(1) Chybějící data

Když se nebudeme dělit o výsledky základního výzkumu, jako jsou malé první studie na lidech, vystavujeme lidi do budoucna zbytečným rizikům. Šlo o extrémní případ? Omezuje se problém jen na prvotní, experimentální, nové léky a malé skupiny účastníků výzkumu? Nikoliv.

V 80. letech začali lékaři dávat antiarytmické léky všem pacientům, kteří prodělali srdeční infarkt. Na papíře dávala tato praxe perfektní smysl: věděli jsme, že antiarytmické léky pomáhají zabránit abnormálnímu srdečnímu rytmu; také jsme věděli, že lidé, kteří prodělali srdeční infarkt, budou mít pravděpodobně abnormální srdeční rytmus; a věděli jsme, že tyto arytmie procházejí často bez povšimnutí, bez diagnózy a bez léčby. Podávání antiarytmických léků všem, kdo prodělali srdeční infarkt, vypadalo jako jednoduché, rozumné preventivní opatření.

Bohužel vyšlo najevo, že jsme se mýlili. Tato praxe předepisování, s těmi nejlepšími záměry, podle nejlepších principů, lidi ve skutečnosti zabíjela. A protože srdeční infarkty jsou velmi běžná věc, zabíjela je ve velkých počtech: určitě dobrých 100 000 lidí zemřelo zbytečně, než si lidé uvědomili, že jemná rovnováha mezi přínosem a rizikem je naprosto odlišná u pacientů bez prokázaného abnormálního srdečního rytmu.

Mohl tohle někdo předvídat? Bohužel ano, mohl. Jeden výzkum v roce 1980 testoval nový antiarytmický lék lorkainid u malého počtu mužů, kteří prodělali srdeční infarkt – u méně než sta jedinců –, aby se zjistilo, přináší-li nějaký užitek. Devět z osmačtyřiceti mužů užívajících lorkainid zemřelo v porovnání s jedním ze sedmačtyřiceti užívajících placebo. Lék byl na samém počátku svého vývojového cyklu a nedlouho po této studii se od něj z komerčních důvodů upustilo. Protože už nebyl na trhu, na publikování tohoto výzkumu nikdo ani nepomyslel. Vědci předpokládali, že jde o zvláštnost jejich molekuly, a dál o tom nepřemýšleli. Kdyby své závěry zveřejnili, byli bychom daleko obezřetnější při zkoušení jiných antiarytmických léků na lidech po srdečním infarktu a fenomenální počet obětí – přes 100 000 předčasně zemřelých lidí – by se dal zastavit dříve. O více než deset let později badatelé konečně zveřejnili své výsledky, s *mea culpa*, kdy uznali škody, které způsobili tím, že se o své závěry nepodělili dříve:

> Když jsme provedli svou studii v roce 1980, mysleli jsme, že zvýšený počet úmrtí, k němuž došlo ve skupině užívající lorkainid, byl výsledkem náhody. Od vývoje lorkainidu bylo z finančních důvodů upuštěno, a proto nebyla tato studie nikdy publikována; dnes představuje

skvělý příklad „publikačního zkreslení“. Zde popisované výsledky mohly poskytnout první varování před nadcházejícími potížemi.[10]

Jak brzy uvidíme, tento problém nepublikovaných dat je velice rozšířený po celé medicíně a akademickém světě vůbec, přestože rozsah problémů a škod, které způsobuje, je zdokumentován bez nejmenších pochyb. Uvidíme příběhy o základním výzkumu rakoviny, Tamiflu, cholesterolových senzacích, lécích proti obezitě, antidepresivech a o dalším s důkazy, které sahají od samého úsvitu medicíny až do dneška, a daty, jež se stále ukrývají, i právě teď, když toto píšu, daty o široce používaných lécích, které si mnozí z vás, kdo čtete tuto knihu, právě dnes ráno brali. Uvidíme také, jak regulační orgány a akademická tělesa opakovaně selhávají, pokud jde o řešení tohoto problému.

Jelikož badatelé mají volnou ruku, pokud jde o pohřbení jakéhokoli výsledku, který se jim zamane, jsou pacienti vystaveni poškozením v závratném měřítku napříč celou medicínou od výzkumu až po praxi. Lékaři nemusejí vůbec tušit o skutečných účincích léků, jež předepisují. Funguje tento lék doopravdy nejlépe, nebo mi někdo zatajil polovinu údajů? Těžko říct. Stojí tenhle drahý lék za ty peníze, nebo byla data jednoduše zmanipulována? Těžko říct. Nebude tento lék zabíjet pacienty? Existují nějaké důkazy, že je nebezpečný? Těžko říct.

To je dost bizarní situace na medicínu, disciplínu, kde se předpokládá, že všechno je založené na důkazech, a kde se každodenní praxe spojuje do lékařsko-právní úzkosti. V jednom z nejvíc regulovaných zákoutí lidského jednání jsme nechali odvést svou pozornost a připustili, aby důkazy pohánějící praxi byly znečištěny a zdeformovány. Zdá se to nepředstavitelné. Teď uvidíme, jak hluboko až tento problém sahá.

Proč shrnujeme data

Chybějící data v medicíně byla již předmětem rozsáhlých výzkumů. Než vám však předložím tyto důkazy, musíme přesně porozumět tomu, proč na nich záleží, z vědeckého úhlu pohledu. A k tomu potřebujeme porozumět systematickým přehledům a „metaanalýzám“. Mezi nimi jsou tohle dvě nejmocnější myšlenky moderní medicíny. Jsou neuvěřitelně jednoduché, ale přišlo se na ně otřesně pozdě.

(1) Chybějící data

Když chceme zjistit, jestli něco funguje nebo nefunguje, uděláme pokus. Je to velmi jednoduchý proces a první zaznamenaný pokus o nějaký druh výzkumu je popsán již v Bibli (Daniel 1:12, jestli vás to zajímá). Zaprvé potřebujete nezodpovězenou otázku, například: „Budeme-li podávat steroidy ženě, která má porodit dítě předčasně, zvýší to šance dítěte na přežití?" Potom si najdete nějaké relevantní účastníky, v tomto případě matky, které se chystají předčasně porodit dítě. Budete jich k pokusu potřebovat určitý rozumný počet, řekněme dvě stovky. Potom je náhodně rozdělíte do dvou skupin, matkám z jedné skupiny dáte nejlepší v současnosti známý lék (ať je to u vás doma cokoli), zatímco těm druhým dáte nejlepší v současnosti známý lék plus nějaké steroidy. Nakonec, když všech dvě stě žen projde vaším pokusem, spočítáte, kolik v každé skupině přežilo dětí.

To je otázka ze skutečného světa a na toto téma vzniklo opravdu hodně výzkumů počínaje rokem 1972: dva pokusy ukázaly, že steroidy zachraňují životy, ale pět jich neukázalo žádné velké přínosy. Nyní často uslyšíte, že lékaři nesouhlasí, jsou-li důkazy smíšené, a toto je přesně ten případ. Může se objevit jeden doktor se silnou celoživotní vírou, že steroidy fungují – třeba je zaujatý nějakým teoretickým molekulárním mechanismem, kterým by lék mohl provádět v těle cosi užitečného –, a říct: „Podívejte se na ty dva pozitivní výzkumy! Samozřejmě že musíme podávat steroidy!" Lékař se silným předchozím pocitem, že steroidy jsou k ničemu, může ukázat na těch pět negativních pokusů a říct: „Celkem vzato důkazy neukazují na žádné přínosy. Proč riskovat?"

Až do velice nedávné doby byl tohle v podstatě způsob, jak medicína postupovala kupředu. Lidé psali dlouhé a otupělé revizní články – eseje prozkoumávající literaturu –, ve kterých citovali výzkumná data, na něž narazili naprosto nesystematickým způsobem, takže často odrážela jejich vlastní předsudky a hodnoty. Potom, v 80. letech 20. století, se však začalo dělat něco jménem „systematický přehled". To je jasný, systematický průzkum literatury provedený s úmyslem získat veškerá výzkumná data, která se vůbec dají najít na nějaké téma, a to bez zaujatosti vůči nějakému souboru zjištění. V systematickém přehledu či revizi musíte přesně popsat, jak jste vyhledávali data: které databáze jste prohledali, jaké vyhledávací prostředky a znaky jste použili, dokonce i která slova jste vyhledávali. Předem specifikujete druh studií, které můžete do své revize zahrnout, a potom prezentujete všechno, co jste našli, včetně článků, které jste odmítli, a to s vysvětlením, proč jste tak učinili. Tímto způsobem zajistíte,

že vaše metody jsou zcela transparentní, opakovatelné a otevřené vůči kritice, a poskytnete čtenáři jasný a kompletní obraz důkazů. Může to znít jako jednoduchá myšlenka, ale systematické revize jsou mimo klinickou medicínu krajně vzácné a představují jednu z nejvýznamnějších a nejpokrokovějších idejí posledních čtyřiceti let.

Když tedy shromáždíte veškerá výzkumná data na jedno místo, můžete provést něco, čemu se říká metaanalýza, kdy zanesete všechny výsledky společně do jednoho ohromného tabulkového procesoru, smícháte je a získáte jedno jediné shrnující číslo, to nejpřesnější shrnutí všech dat týkajících se jedné klinické otázky. Výstup této analýzy se jmenuje „blobbogram“ a jeden vidíte dole v logu Cochrane Collaboration, celosvětové neziskové akademické organizace, která již od 80. let produkuje zlatý standard revizí důkazů ohledně významných otázek v medicíně.

THE COCHRANE COLLABORATION®

Tento blobbogram ukazuje výsledky všech výzkumů provedených o podávání steroidů za účelem pomoci přežít předčasně narozeným dětem. Každá vodorovná čára představuje jeden výzkum: přesahuje-li dál doleva, pak výzkum ukázal, že steroidy jsou prospěšné a zachraňují životy. Střední svislá čára je „linkou nulového účinku“: pokud vodorovná čára výzkumu protíná linku nulového účinku, znamená to, že výzkum neprokázal žádné statisticky významné přínosy. Některé výzkumy představují delší horizontály: to byly menší pokusy s menším počtem účastníků, což

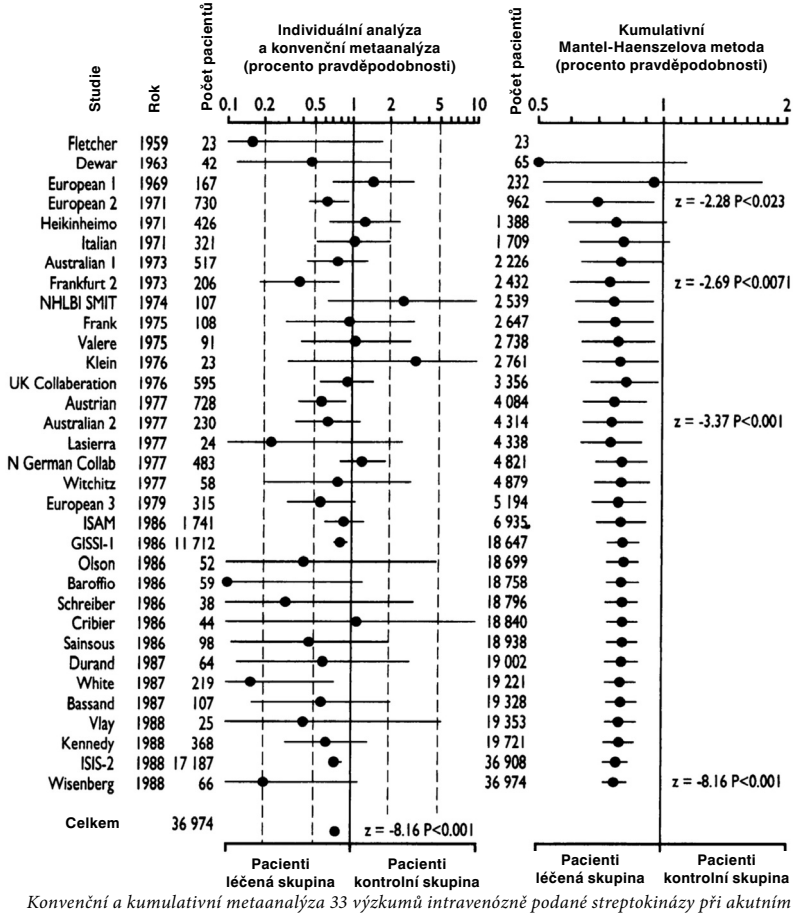
znamená, že byly náchylnější k chybám, takže odhad přínosů je méně jistý, a proto je vodorovná čára delší. A nakonec diamant až dole zastupuje „shrnující efekt“ blobbogramu: to je celková přínosnost dané intervence, když se dají dohromady výsledky všech jednotlivých výzkumů. Je daleko užší než linky jednotlivých pokusů, protože odhad je zde daleko přesnější: shrnuje se tu totiž účinek léku na daleko větším počtu pacientek. Na tomto blobbogramu můžete vidět – protože diamant leží daleko od linky nulového účinku –, že podávání steroidů je velice přínosné. Ve skutečnosti snižuje pravděpodobnost úmrtí předčasně narozeného dítěte téměř o polovinu.

Na tomto blobbogramu je úžasné to, že ho musel někdo vynalézt a že se to stalo v dějinách medicíny velmi pozdě. Po mnoho let jsme měli veškeré informace, které jsme potřebovali, abychom věděli, že steroidy zachraňují životy, ale nikdo netušil, že jsou účinné, protože až do roku 1989 nikdo neprovedl systematický přehled. Výsledkem bylo, že se tato léčba šířeji neujala a zbytečně zemřelo ohromné množství dětí; ne proto, že bychom neměli informace, ale prostě proto, že jsme je pořádně nezkombinovali dohromady.

Pro případ, že byste si mysleli, že tohle je ojedinělý jev, stojí za to prozkoumat přesněji, jak rozvrácená medicína byla až do děsivě nedávné doby. Diagram na protější stránce obsahuje dva blobbogramy neboli „stromečkové diagramy“, které ukazují veškeré výzkumy, jež byly kdy provedeny kolem otázky, zda streptokináza, lék proti srážlivosti, zvyšuje naděje na přežití u pacientů po srdečním infarktu.[11]

Nejprve se podívejte jen na diagram vlevo. Toto je konvenční blobbogram z akademického časopisu, takže je o něco zamotanější než ten stylizovaný v logu Cochrane Collaboration. Principy jsou však přesně tytéž. Každá vodorovná linka je jeden pokus a můžete vidět pěknou směsici výsledků, kde některé výzkumy ukazují na přínosy (nedotýkají se svislé linky nulového efektu nadepsané „1“) a jiné zase žádné nenacházejí (protínají svislou čáru). Až dole však vidíte shrnující efekt diagramu – u tohoto staromódního blobbogramu tečku, nikoli diamant. A vidíte zcela jasně, že celkově vzato streptokináza zachraňuje životy.

A co to vidíme vpravo? Je to metoda zvaná kumulativní metaanalýza. Podíváte-li se na seznam studií u diagramu vlevo, uvidíte, že jsou uspořádané podle data. Kumulativní metaanalýza vpravo přičítá výsledky každého nového výzkumu, jak se objevil později v historii, k výsledkům výzkumů předchozích. Tím získáváme nejlepší možný průběžný odhad



Konvenční a kumulativní metaanalýza 33 výzkumů intravenózně podané streptokinázy při akutním infarktu myokardu. Procenta pravděpodobnosti a 95% intervaly spolehlivosti pro účinky léčby na úmrtnost jsou zobrazené na logaritmické škále.

(každoroční) toho, jak by důkazy vypadaly v té době, kdyby se někdo obtěžoval udělat metaanalýzu všech dosud dostupných dat. Z tohoto kumulativního blobbogramu vidíte, že vodorovné linky, „shrnující účinky“, se časem stále zužují, jak je nasbíráno víc a víc dat, a odhad celkových přínosů této léčby se stává čím dál přesnější. Vidíte také, že tyto vodorovné čáry se přestaly dotýkat vertikální linky nulového efektu před velmi dlouhou dobou – a co je zásadní, že se tak stalo dlouho předtím, než jsme začali dávat streptokinázu všem lidem se srdečním infarktem.

Pro případ, že byste si toho ještě nevšimli sami – abychom byli spravedliví, celá lékařská profese byla v tomto případě dost pomalá –, z této tabulky nám vyplývají naprosto zničující důsledky. Srdeční infarkty jsou neuvěřitelně běžnou příčinou úmrtí. Měli jsme lék, který funguje, a měli jsme veškeré potřebné informace, abychom věděli, že funguje, ale opět jsme nedokázali dát informace systematicky dohromady a získat tak správnou odpověď. Polovina lidí v těchto výzkumech, jak vidíte dole na diagramu, byla přiřazena do skupiny, která nedostávala žádnou streptokinázu, podle mě dost neeticky, protože jsme měli veškeré potřebné informace o tom, že streptokináza funguje: byla jim odepřena účinná léčba. Nebyli ale sami, protože stejně na tom v té době byla většina všech ostatních lidí na světě.

Tyto příběhy ilustrují, aspoň doufám, proč jsou systematické přehledy a metaanalýzy tolik důležité. Potřebujeme dát dohromady *veškeré* důkazy na dané téma, ne si jen vybírat ty kousky, na které právě narazíme nebo které se nám intuitivně zalíbí. Naštěstí si to lékařská profese během posledních několika desetiletí uvědomila a systematické přehledy s metaanalýzami se dnes používají takřka univerzálně, aby se zajistilo, že máme k dispozici co možná nejpřesnější shrnutí všech výzkumů, které kdy byly provedeny na určité medicínské téma.

Tyto příběhy však zároveň demonstrují i to, proč jsou chybějící výsledky výzkumů tolik nebezpečné. Když si jeden badatel nebo lékař při sumarizaci existujících důkazů vybírá jen to, co se mu hodí, a vyhledává jen výzkumy, které podporují jeho tušení, ve výsledku si může udělat zcela zavádějící obrázek o výzkumu. Je to problém pro tohoto jedince (a pro kohokoli, kdo je natolik pošetilý nebo smolař, že se jím nechá ovlivnit). Když ale budou negativní pokusy ukryté před zraky *nás všech*, celé lékařské a akademické obce po celém světě, pak když dáme dohromady důkazy, abychom získali ten nejlepší možný obrázek o tom, co funguje – což musíme udělat –, budeme všichni úplně vedle. Získáme zavádějící dojem o efektivitě

léku: nesprávně nadsadíme jeho přínosy; nebo si možná budeme dokonce chybně myslet, že je nějaký lék či postup přínosný, když je ve skutečnosti škodlivý.

Teď když rozumíte významu systematických revizí, už chápete, proč záleží na chybějících datech. Uznáte ale také, že když vysvětluji, *kolik* výzkumných dat chybí, poskytnu vám tím čistý přehled literatury, protože budu tyto důkazy vysvětlovat pomocí systematických revizí.

Kolik dat chybí?

Chcete-li dokázat, že zůstaly nějaké nepublikované výzkumy, máte před sebou zajímavý problém: musíte prokazovat existenci studií, k nimž nemáte přístup. Aby se s tím vypořádali, vyvinuli lidé jeden snadný postup: označíte nějakou skupinu pokusů, o nichž víte, že byly provedeny a dokončeny, a potom se přesvědčíte, jestli byly publikovány. Tou nejtěžší částí této práce je právě najít seznam dokončených výzkumů a dělá se to pomocí různých strategií: například lovení seznamů výzkumů, které byly schváleny etickými komisemi (či „institučními kontrolními výbory" v USA); nebo pronásledování výzkumů, o nichž diskutují vědci na konferencích.

V roce 2008 se jedna skupina badatelů rozhodla zkontrolovat publikování každého výzkumu, jenž byl kdy oznámen americkému Úřadu pro kontrolu potravin a léků FDA, týkající se všech antidepresiv, která se dostala na trh mezi lety 1987 a 2004. To nebyl právě malý úkol. Archivy FDA obsahují slušné množství informací o všech výzkumech, které byly předloženy regulačnímu orgánu, aby nějaký nový lék získal licenci. Nejsou tu však ani zdaleka všechny výzkumy, protože ty, které byly provedeny až po uvedení léku na trh, se tu neobjeví; a navíc informace poskytované úřadem FDA se těžko hledají a často jsou dost skrovné. Nachází se tu však důležitá podskupina výzkumů a je jich dost na to, abychom na nich mohli začít objevovat, jak často se výzkumy ztratí někde v nedohlednu – a proč. Zároveň jde o reprezentativní část výzkumů všech hlavních farmaceutických společností.

Vědci našli celkem sedmdesát čtyři studií s daty o hodnotě 12 500 pacientů. Třicet osm z těchto výzkumů došlo k pozitivním výsledkům a zjistilo, že nový lék funguje; třicet šest jich bylo negativních. Výsledky tedy ve skutečnosti představovaly poměrně rovnoměrné rozdělení úspěchu

a selhání léků. Potom vědci začali vyhledávat tyto výzkumy v publikované akademické literatuře, materiálech dostupných lékařům a pacientům. Tu se objevil naprosto odlišný obrázek. Třicet sedm z pozitivních výzkumů – tedy všechny až na jeden – bylo kompletně publikováno, často s velkou slávou. Ale výzkumy s negativními výsledky měly úplně jiný osud: publikovány byly pouze tři. Dvaadvacet z nich se ocitlo jednoduše na smetišti dějin a nikdy se neobjevilo jinde než v těchto zaprášených, neuspořádaných, tenkých složkách FDA. Zbývajících jedenáct výzkumů s negativním výsledkem ve shrnutích FDA se sice objevilo v akademické literatuře, ale bylo pro změnu podáno tak, jako že lék je velkým úspěchem. Jestli vám to zní absurdně, souhlasím s vámi: ve 4. kapitole o „podivných výzkumech" uvidíme, jak se dají výsledky studie přepracovat a naleštit, aby se překroutily a zveličily.

Byla to pozoruhodná práce, vztahující se k dvanácti lékům od všech hlavních výrobců, z nichž žádný nevyčníval jako neúspěšný. Byl při ní velmi jasně odhalen rozvrácený systém: ve skutečnosti tu máme třicet osm pozitivních výzkumů a třicet sedm studií negativních; v akademické literatuře však máme čtyřicet osm pozitivních výzkumů a tři studie negativní. Dopřejte si chvilku a nechte si tato čísla pořádně projít hlavou: „třicet osm pozitivních, třicet sedm negativních" a „čtyřicet osm pozitivních a pouze tři negativní".

Kdybychom hovořili o jedné jediné studii od jedné jediné skupiny badatelů, kteří se rozhodli vymazat polovinu svých výsledků, protože nepodávaly dohromady ten obrázek, jaký chtěli, pak bychom tomu jednání celkem správně říkali „zneužití výzkumu". Když ale dojde přesně k témuž jevu, kde však chybí celé velké studie, data o stovkách a tisících jedinců rozšířená po celém světě, v soukromém i veřejném sektoru, tak nám to tak nějak připadá jako normální součást života.[12] Před bdělými zraky regulačních orgánů a profesionálních institucí, jež nic nedělají, to projde jako rutina, navzdory nepopiratelným dopadům, které to má na pacienty.

A ještě podivnější je toto: o problému negativních studií, které se ztrácejí, víme už skoro stejně tak dlouho, jak dlouho lidé praktikují seriózní vědu.

Jako první to formálně zdokumentoval psycholog jménem Theodore Sterling v roce 1959.[13] Prošel všechny články publikované ve čtyřech velkých psychologických časopisech té doby a zjistil, že 286 z 294 uvádí statisticky významné výsledky. To, jak vysvětlil, je naprosto pochybný výsledek:

prostě neexistuje možnost, že by to byla poctivá reprezentace všech studií, které byly provedeny, protože kdybychom tomu uvěřili, museli bychom uvěřit také tomu, že téměř každá teorie, kterou kdy testoval nějaký psycholog v nějakém experimentu, se ukázala jako pravdivá. Kdyby psychologové skutečně byli tak dobří, pokud jde o predikování výsledků, zřejmě by už sotva existoval důvod, proč se vůbec obtěžovat nějakými experimenty. V roce 1995, na konci své kariéry, se tentýž vědec vrátil zpět k téže otázce, o polovinu života později, a zjistil, že se skoro nic nezměnilo.[14]

Sterling byl první, kdo tyto myšlenky zasadil do formálního akademického kontextu, ale základní pravda o tomto faktu byla odhalena již před mnoha staletími. Francis Bacon v roce 1620 vysvětlil, že sami sebe často uvádíme v omyl tím, že si pamatujeme jen chvíle, kdy něco fungovalo, a co nefungovalo, to zapomínáme.[15] Fowler v roce 1786 sepsal případy, které viděl vyléčené arzenikem, a poukázal na to, že případy selhání mohl jednoduše přejít, k čemuž má nutkání i mnoho ostatních, ale přesto je do svého výčtu zahrnul.[16] Udělat opak, jak vysvětlil, by bylo zcela zavádějící.

Jsou to však teprve tři desetiletí, kdy si lidé začali uvědomovat, že chybějící výzkumy představují vážný problém pro medicínu. V roce 1980 Elina Hemminkiová zjistila, že téměř polovina výzkumů provedených v polovině 70. let ve Finsku a Švédsku zůstává nepublikovaných.[17] Potom, v roce 1986, se americký vědec jménem Robert Simes rozhodl prostudovat výzkumy o nových lécích na rakovinu vaječníků. Šlo o významnou studii, protože se zabývala otázkou života a smrti. Kombinace chemoterapie při tomto druhu rakoviny má velmi závažné vedlejší účinky a s tímto vědomím mnoho vědců doufalo, že by mohlo být lepší podat nejprve jediný lék, „alkylační činidlo“, než se přejde k plné chemoterapii. Simes prostudoval všechny výzkumy publikované na toto téma v akademické literatuře, čtené lékaři a akademiky. Z této četby vycházelo podávání jediného léku předem jako vynikající nápad: ženy s pokročilou rakovinou vaječníků (kterou mít není právě nejlepší diagnóza), které braly pouze alkylační činidlo, s významně vyšší pravděpodobností přežívaly déle. Potom dostal Simes chytrý nápad. Věděl, že někdy projdou výzkumy bez publikace, a také slyšel, že nejpravděpodobněji takto skončí články s méně „vzrušujícími“ výsledky. Dokázat, že k této situaci skutečně došlo, je však velmi ošidná záležitost: potřebujete najít poctivý, reprezentativní vzorek všech pokusů, které byly provedeny, a potom porovnat jejich výsledky s menší skupinou

výzkumů, jež byly publikovány, abyste viděli, jestli existují nějaké matoucí rozdílnosti. Neexistoval žádný snadný způsob, jak tyto informace dostat z regulačního úřadu pro léky (tímto problémem se budeme o něco podrobněji zabývat později), a tak Simes místo toho zamířil do Mezinárodní databanky výzkumu rakoviny. Ta obsahovala rejstřík zajímavých výzkumů, které se odehrály v USA, včetně většiny těch, jež financovala vláda, a mnoha dalších z celého světa. V žádném případě to nebyl kompletní seznam, ale zato měl jednu zásadní výhodu: výzkumy sem byly zaregistrovány dříve, než byly známy jejich výsledky, takže jakýkoli seznam sestavený z tohoto zdroje by byl, kdyby ne kompletním, pak určitě přinejmenším reprezentativním vzorkem veškerého výzkumu, který byl kdy proveden, nezkresleným tím, zda byly výsledky pozitivní nebo negativní.

Když Simes porovnal závěry publikovaných výzkumů s výzkumy předem zaregistrovanými, výsledky byly poněkud rušivé. Z pohledu na akademickou literaturu – studie, které se badatelé a vydavatelé časopisů rozhodli publikovat – vypadalo alkylační činidlo jako výborný nápad, protože významně snižuje úmrtnost u pokročilé rakoviny vaječníků. Ale když jste se podívali na výzkumy zaregistrované předem – nezkreslený, spravedlivý vzorek všech provedených výzkumů –, nová léčba se nejevila jako o nic lepší než tradiční chemoterapie.

Simes okamžitě odhalil – stejně jako vy, jak doufám –, že otázka, jestli je jedna forma léčby rakoviny lepší než druhá, je celkem bezvýznamná v porovnání s ohromným problémem, který právě odhalil v lékařské literatuře. Všechno, co jsme si mysleli, že víme o tom, zda nějaké léky fungují nebo nefungují, bylo pravděpodobně překroucené v rozsahu, který je těžké určit, ale jenž má zcela jistě velké dopady na péči o pacienty. Viděli jsme jen pozitivní výsledky a ty negativní nám unikaly. Byla tu evidentně jedna věc, kterou bychom s tím měli udělat: založit rejstřík všech klinických pokusů, vyžadovat, aby lidé registrovali své studie, než je zahájí, a trvat na tom, aby na konci studie publikovali její výsledky.

A to byl rok 1986. Od té doby, o celou generaci později, jsme s tím jen stěží něco svedli. Slibuji vám, že vás v této knize nebudu zahlcovat daty. Ale zároveň nechci, aby kterákoli farmaceutická společnost nebo vládní regulační orgán nebo profesionální instituce nebo kdokoli, kdo o celém tomto příběhu pochybuje, měl sebemenší prostor k tomu, aby se z tohoto problému vykroutil. Proto teď co nejstručněji projdu veškeré důkazy o chybějících výzkumech a ukážu vám hlavní přístupy, které se při tom

používají. Všechno z toho, co si teď přečtete, pochází z nejaktuálnějších systematických revizí na toto téma, takže si můžete být jistí, že jde o poctivé a nezkreslené shrnutí výsledků.

Jeden výzkumný přístup je sebrat všechny studie, o nichž má záznam regulační orgán pro léčiva, až od těch úplně prvních, prováděných za účelem získání licence pro nový lék, a potom jednu po druhé zkontrolovat, jestli se objevila v akademické literatuře. Tuto metodu jsme viděli v článku, o kterém jsme právě hovořili, kde badatelé vyhledali veškeré články o dvanácti antidepresivech a zjistili, že rozdělení 50/50 pozitivních a negativních výsledků se proměnilo v osmačtyřicet pozitivních článků oproti pouhým třem negativním. Tato metoda je značně používaná v několika různých oblastech medicíny:

- Například Lee a kolegové vyhledali všech 909 výzkumů předložených společně s žádostmi o marketingové oprávnění u všech devadesáti nových léků, které přišly na trh od roku 2001 do roku 2002. Zjistili, že bylo publikováno 66 % výzkumů s pozitivními výsledky v porovnání s pouze 36 % zbývajících.[18]
- Melander v roce 2003 vyhledal všech dvaačtyřicet výzkumů pěti antidepresiv, která byla předložena švédskému regulačnímu orgánu pro léčiva v procesu získávání marketingového oprávnění. Bylo publikováno všech jednadvacet studií s významnými výsledky, ale pouze 81 % studií, které neukázaly žádné přínosy léku.[19]
- Rising et al. v roce 2008 nalezli víc takových zkreslených článků, které budeme rozebírat později. Hledali všechny výzkumy schválených léků za období dvou let. Ve shrnutí výsledků FDA, tedy v tom, k čemu se jim podařilo dostat, bylo celkem 164 výzkumů. Studie s příznivými výsledky byly publikovány v akademických časopisech dohromady čtyřikrát častěji než články s negativními výsledky. Kromě toho se čtyři výzkumy s negativním výsledkem zcela změnily, jakmile se objevily v akademické literatuře, takže najednou prezentovaly lék jako přínosný.[20]

Jestli dáváte přednost přednáškám na konferencích, můžete se podívat i na ně. Na konferencích se prezentuje ohromné množství výzkumů, ale náš současný nejlepší odhad je takový, že jen asi polovina z nich se nakonec objeví v akademické literatuře.[21] Studie prezentované pouze

na konferencích je takřka nemožné najít nebo citovat a také se mimořádně těžko zhodnocují, protože je dostupných tak málo informací o konkrétních metodách použitých ve výzkumu (často pouhý jediný odstavec). A jak brzy uvidíte, ne každý výzkum je poctivým testem nějakého léku či druhu léčby. Některé mohou být pochybené už svým designem, takže na podrobnostech záleží.

Nejnovější systematický přehled studií zabývajících se tím, co se děje s přednáškami z konferencí, byl proveden v roce 2010 a nalezl třicet jednotlivých studií na téma, jestli se negativní prezentace z konferencí – a to v tak odlišných oblastech jako anestetika, cystická fibróza, onkologie a akutní péče – někde ztratí dříve, než se z nich stanou plnohodnotné akademické články.[22] Podle výsledků se nelichotivé výsledky ztrácejí s přesvědčivou pravděpodobností.

Máte-li veliké štěstí, povede se vám vystopovat seznam výzkumů, jejichž existence byla veřejně zaznamenána, ještě než byly zahájeny, třeba v nějakém rejstříku sestaveném za účelem probádání dané otázky. Abyste našli takový seznam ve veřejné doméně z oblasti farmaceutického průmyslu, museli byste mít až donedávna opravdu veliké štěstí. U veřejně financovaných výzkumů je to trošku jiné a tady se začínáme dozvídat další lekci: přestože ohromná většina výzkumů je prováděna průmyslem s tím výsledkem, že průmysl pak udává tón pro celou komunitu, tento fenomén se neomezuje pouze na komerční sektor.

- V roce 1997 už existovaly čtyři studie se systematickými přehledy tohoto přístupu. Zjistily, že výzkumy s významnými výsledky jsou publikovány s dvaapůlkrát vyšší pravděpodobností než ty, jejichž výsledky byly nelichotivé.[23]
- Článek z roku 1998 se zabýval všemi výzkumy ze dvou skupin výzkumů sponzorovaných americkým Národním zdravotním institutem během uplynulých deseti let a opět zjistil, že studie s významnými výsledky se publikují s vyšší pravděpodobností.[24]
- Další se zabýval testy léků oznámenými Finské národní agentuře a zjistil, že bylo publikováno 47 % pozitivních výsledků, ale jen 11 % těch negativních.[25]
- Poslední přehled studoval veškeré výzkumy, které prošly lékárnickým oddělením jedné oční kliniky od roku 1963: bylo publikováno 93 % významných výsledků a pouze 70 % těch negativních.[26]

Pointa, jež vyplývá z tohoto přívalu dat, je prostá: tohle není málo probádaná oblast. Důkazy máme, máme je už velmi dlouho, a nejsou ani protichůdné ani nejednoznačné.

Dvě francouzské studie v letech 2005 a 2006 zaujaly nový přístup: došly za etickými komisemi, získaly seznamy všech studií, které komise schválily, potom od vědců zjišťovaly, jestli výzkumy došly k pozitivním nebo negativním výsledkům, a nakonec stopovaly publikované akademické články.[27] První studie zjistila, že významné výsledky jsou publikovány s dvakrát větší pravděpodobností; druhá, že je tato pravděpodobnost čtyřikrát vyšší. V Británii zaslali dva vědci dotazník všem hlavním badatelům ze 101 projektů financovaných z oddělení výzkumu a vývoje státního zdravotnického systému; není to průmyslový výzkum, ale na tom asi dvakrát nezáleží. Výsledek byl neobvyklý: nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v procentu publikování pozitivních a negativních článků.[28]

Nestačí však vytvářet pouze seznamy studií. Když systematicky shromáždíme veškeré důkazy, které dosud máme, jaký celkový výsledek uvidíme?

Není úplně ideální hodit všechny studie tohoto typu společně do jednoho obrovského tabulkového procesoru, protože jsou velmi odlišné, z různých oblastí a s různými metodami. To je také hlavní obavou u mnoha metaanalýz. (I když bychom to taky neměli přehánět: kdyby existovaly, řekněme, spousty výzkumů srovnávajících jeden lék s placebem a všechny by používaly totéž výsledné měření, pak by bylo celkem v pořádku hodit je všechny do jednoho pytle.)

Je ale celkem rozumné dát některé z těchto studií dohromady ve skupinách. Nejnovější systematický přehled na téma publikačního zkreslení z roku 2010, z něhož jsem převzal výše uvedené příklady, shrnuje dohromady důkazy z různých oblastí.[29] Dvanáct srovnatelných studií sleduje prezentace na konferencích a dohromady zjišťují to, že studie s významným pozitivním závěrem bude publikována 1,62krát pravděpodobněji. U čtyř studií pracujících se seznamy výzkumů sepsanými před jejich zahájením zní resumé tak, že významné výsledky jsou publikovány 2,4krát pravděpodobněji. To jsou dnes naše nejlepší odhady na škále tohoto problému. Jsou aktuální – a jsou průkazné.

Všechna tato chybějící data, to není prostě jen nějaká akademická otázka: ve skutečném světě medicíny se publikované důkazy používají k rozhodování o léčbě. Tento problém proto sahá do samého jádra všeho, co dělají lékaři, takže stojí za to přemýšlet trochu pečlivěji o tom, jaké důsledky

to má na lékařskou praxi. Zaprvé, jak jsme viděli na příkladu reboxetinu, jsou lékaři a pacienti uváděni v omyl ohledně účinků léků, jež používají, a mohou nakonec učinit rozhodnutí, které způsobí někomu vyhnutelné, zbytečné utrpení nebo i smrt. Můžeme si také zvolit zbytečně drahou léčbu, když nás někdo zmanipuluje do přesvědčení, že je účinnější než levné starší léky. Plýtvá se tím penězi, což nakonec připraví pacienty o další léky, protože financování zdravotní péče rozhodně není neomezené.

Také stojí za to si ujasnit, že tato data jsou ukrývána před zraky všech v medicíně, odshora až dolů. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, je například úřad vytvořený britskou vládou, aby prováděl pečlivé, nezkreslené souhrny všech důkazů o nových lécích. Není však schopen ani odhalit ani se dostat k datům o efektivitě léků, která vědci nebo společnosti ukryli před zraky ostatních. NICE nemá na tato data o nic větší zákonné právo než vy nebo já, přestože dělá rozhodnutí o efektivitě – a ekonomické efektivitě – za celé státní zdravotnictví UK, tedy pro miliony lidí. Jak uvidíme, MHRA a EMA (European Medicines Agency) – regulační orgány, jež rozhodují, které léky se v UK dostanou na trh – ve skutečnosti přístup k těmto informacím mají, ale nedělí se o ně s veřejností, s lékaři a dokonce ani s NICE. To je velice neobyčejná a zvrácená situace.

Takže zatímco lékaři jsou udržováni v temnotě nevědomosti, pacienti jsou podrobováni podřadné léčbě, neúčinné léčbě, zbytečné léčbě a zbytečně drahé léčbě, které nejsou o nic lepší než léčba stará a levná; vlády platí za zbytečně předražené léky a nesou náklady za všechny škody, k nimž dojde v důsledku nepřiměřené nebo škodlivé léčby; a jednotliví účastníci výzkumů, jako byla třeba studie TGN1412, jsou vystaveni strašlivému, život ohrožujícímu utrpení s celoživotními následky – opět úplně zbytečně.

Zároveň se celý výzkumný projekt v medicíně zpomaluje, jak jsou životně důležité negativní výsledky ukrývány před těmi, kdo by je mohli využít. To ovlivňuje úplně každého, ale je to zvláště ohavné ve světě „vzácných chorob“, zdravotních problémů, jež postihují jen malé počty pacientů, protože tato zákoutí medicíny mají už tak nedostatek informací a ignorují je výzkumná oddělení většiny farmaceutických společností, protože je u nich daleko menší možnost namastit si kapsu. Lidé pracující v oblasti vzácných chorob budou často zkoumat existující léky, které byly testovány a selhaly v léčbě jiných nemocí, ale mohou mít teoretický potenciál

pro danou vzácnou chorobu. Pokud data z dřívějších prací o těchto lécích při léčbě jiných chorob chybí, pak je úkol prozkoumat je v oblasti nějaké vzácné choroby jak složitější, tak i nebezpečnější. Možná už se někdy někde ukázalo, že mají přínosy nebo účinky, které by pomohly výzkum urychlit; možná už se ukázalo, že jsou aktivně škodlivé při použití na jiné nemoci, a existují významné bezpečnostní signály, které by pomohly ochránit budoucí účastníky výzkumů před poškozením. Těžko říct.

A nakonec, co je zřejmě nejohavnější ze všeho, když dovolíme, aby nelichotivá data zůstala nepublikovaná, zrazujeme tím pacienty, kteří se těchto studií účastnili: lidi, kteří poskytli svá těla a někdy i své životy v nevyslovené víře, že dělají něco pro budování nových vědomostí, co přinese prospěch těm, kdo se v budoucnu ocitnou v téže situaci, v jaké jsou teď oni. Jejich víra vlastně vůbec není implicitní: často je to přesně to, co jim říkáme my jako badatelé, a je to lež, protože výsledná data budou možná někde ukryta a my to dobře víme.

Tak čí je to vlastně chyba?

Proč se negativní výzkumy ztrácejí?

Za okamžik uvidíme jasnější případy toho, jak farmaceutické společnosti dovedou zatajovat data – v příbězích, kde můžeme identifikovat konkrétní jedince – někdy ještě s pomocí regulačních úřadů. Až se k nim dostaneme, doufám, že vaše zuřivost poroste. Ale nejprve stojí za to dopřát si chvilku a uvědomit si, že k publikačnímu zkreslení dochází i mimo komerční vývoj léků a v naprosto nepříbuzných oblastech akademického světa, kde lidi motivuje pouze a jen reputace a jejich vlastní osobní zájmy.

V mnoha ohledech je publikační zkreslení koneckonců bytostně lidský proces. Jestliže jste provedli studii, která nevedla ke zvlášť vzrušujícím pozitivním výsledkům, můžete z toho chybně vyvozovat, že váš experiment není dvakrát zajímavý pro jiné badatele. Pak je tu také otázka motivace. Akademici jsou často posuzováni, ne právě užitečně, hrubým metrem jako počty citací v časopisech nebo počet „vysoce vlivných“ studií, které dostanou do atraktivních a hodně čtených magazínů. Je-li negativní zjištění obtížnější publikovat ve větších časopisech a budou-li méně pravděpodobně citována jinými akademiky, pak je motivace k práci s jejich rozšiřováním o to nižší. Naopak s pozitivním zjištěním získáváte

pocit, že objevujete něco nového. Všichni kolem vás jsou vzrušení, protože vaše výsledky jsou výjimečné.

Jedna jasná ilustrace tohoto problému se objevila roku 2010. Jeden mainstreamový americký psychologický badatel jménem Daryl Bem publikoval kvalitní akademický článek v respektovaném časopise, který podával důkazy prekognice, schopnosti vidět do budoucnosti.* Studie měly dobrý design, výsledky byly statisticky významné, ale mnoho lidí nebylo příliš přesvědčeno, a to ze stejných důvodů jako teď vy: kdyby lidé opravdu mohli vidět do budoucnosti, už bychom o tom pravděpodobně věděli; a mimořádná tvrzení vyžadují mimořádné důkazy, ne ty jednorázové.

Studie se ve skutečnosti opakovala, Bemovy pozitivní výsledky však nikoli. Nejméně dvě skupiny akademiků zopakovaly několik z Bemových experimentů s použitím přesně týchž metod a ani jedna z nich nenalezla žádný důkaz prekognice. Jedna skupina předložila své negativní výsledky časopisu *Journal of Personality and Social Psychology* – témuž časopisu, jenž publikoval Bemův článek v roce 2010 – a časopis jejich článek ihned odmítl. Vydavatel dokonce rovnou vystoupil a řekl: nikdy nepublikujeme studie, které replikují jinou práci.

Zde vidíme tentýž problém jako v medicíně: pozitivní zjištění jsou publikována pravděpodobněji než ta negativní. Jednou za čas se vždycky někde objeví nějaký praštěný pozitivní výsledek dokazující například, že lidé mohou vidět do budoucna. Kdo ví, kolik psychologů se snažilo během dlouhých let nalézt důkazy psychických sil, provedlo složité, časově náročně experimenty na desítkách subjektů – možná stovkách –, a poté nenašlo žádné důkazy, že by takové síly existovaly? Každý vědec, který se bude snažit publikovat takové zjištění „A co?“, by musel přinejmenším těžce bojovat, aby přiměl nějaký časopis brát ho vážně. Dokonce i s jasným cílem Bemova článku o prekognici, který byl hojně publikován

* Místo vymýšlení složitých nových studií, abychom zjistili, jestli mohou lidé vědomě vidět v čase dopředu, provedl Bem jednoduše několik klasických psychologických výzkumů pozpátku. Tak například uskutečnil dobře známý experiment podprahových vlivů, kde ukazujete lidem dva zrcadlové obrazy téhož obrázku a potom se jich ptáte, který se jim líbí víc; ovšem jen pár vteřin předtím, než se rozhodnou, rozsvítíte pod jedním z obrazů na pouhých několik milisekund nějaký nepříjemný podprahový obrázek. V běžném průběhu této studie podprahový obraz způsobí, že lidé zvolí danou možnost s menší pravděpodobností. V Bemově studii byly nepříjemné podprahové obrazy spouštěny ihned *poté*, co se účastníci rozhodli pro ten hezčí obrázek. Ale jakkoli nepravděpodobně to zní, Bem zjistil, že tyto podprahové obrazy mají i přesto vliv na rozhodnutí zkoumaných.

v seriózních novinách napříč Evropou i Spojenými státy, akademický časopis s prokázaným nedávným zájmem o otázku prekognice jednoduše odmítl publikovat článek s negativním výsledkem. Ale přitom opakování těchto zjištění byla klíčová – Bem sám to ve svém článku přiznal –, takže i sledování negativních opakování má zásadní význam.

Lidé pracující ve skutečných laboratořích vám řeknou, že někdy se mnohokrát za sebou nepodaří, aby experiment došel k pozitivnímu výsledku, než se objeví takový závěr, ve který jste doufali. Co to znamená? Někdy budou selhání výsledkem skutečných technických problémů; ale někdy budou také zásadně důležitým statistickým kontextem, který možná bude přímo zpochybňovat hlavní zjištění celého výzkumu. Nezapomeňte, že mnoho výzkumných zjištění nejsou absolutně černobílé závěry, nýbrž jen křehké statistické korelace. V našem současném systému se většina těchto kontextuálních informací o selhání jednoduše zametá pod koberec, což má ale obrovské následky na výdaje za opakování výzkumů, a to způsoby, které nejsou patrné na první pohled. Například badatelé, kteří nezopakují počáteční výzkumné zjištění, nemusejí vědět, jestli selhali proto, že původní výsledek byl jen nadsazené štěstí, nebo proto, že udělali nějakou chybu ve svých metodách. Ve skutečnosti náklady na to, dokázat, že zjištění bylo chybné, jsou mnohonásobně vyšší než náklady na to, dojít k takovému zjištění rovnou, protože musíte uskutečnit experiment daleko víckrát, abyste prokázali *nepřítomnost* zjištění, jednoduše kvůli způsobu, jakým funguje statistika detekování chabých účinků. A také si musíte být absolutně jistí, že jste vyloučili veškeré technické problémy, abyste se vyhnuli rozpakům v případě, že vyjde najevo, že vaše opakování bylo neadekvátní. Tyto překážky vyvracení důkazů mohou zčásti vysvětlovat, proč je tak snadné s úspěchem publikovat zjištění, u nichž nakonec vyjde najevo, že byla chybná.[30]

Publikační zkreslení není problémem pouze v těch abstraktnějších zákoutích psychologického výzkumu. V roce 2012 skupina badatelů informovala v časopisu *Nature* o tom, jak se snažila opakovat třiapadesát raných laboratorních studií slibných plánů na léky proti rakovině: sedmačtyřicet z třiapadesáti nebylo možné opakovat.[31] Tato studie má vážné důsledky pro vývoj nových léků v medicíně, protože taková neopakovatelná zjištění nejsou jednoduše abstraktní akademickou otázkou: vědci na jejich základě stavějí teorie, věří, že jsou validní, a prověřují tutéž myšlenku s pomocí jiných metod. Jestli byli jednoduše svedeni na špatnou cestu, honili se

za šťastnými náhodami, pak se vyplýtvalo obrovské množství výzkumných peněz a úsilí a objevení nové léčby se tím významně zpomalilo.

Autoři této studie se jasně shodli jak na příčině, tak i na řešení tohoto problému. Vysvětlili, že zjištění pocházející ze šťastné náhody se předkládají časopisům často s vyšší pravděpodobností – a pravděpodobněji budou publikována – než ta nudná a negativní. Měli bychom akademikům poskytovat víc popudů k publikování negativních výsledků; ale měli bychom jim k tomu současně dávat i víc příležitostí.

To znamená změnit chování akademických časopisů a tady opět čelíme dalšímu problému. Přestože bývají obvykle sami akademiky, vydavatelé časopisů mají své vlastní zájmy a programy a mají víc společného s každodenními novináři a vydavateli novin, než by si někteří z nich přáli připustit, jak velmi jasně demonstruje výše uvedená epizoda s výzkumem prekognice. Otázka, jestli takovéto časopisy jsou vůbec rozumným modelem pro komunikování výzkumu, je předmětem vášnivých diskusí v akademických kruzích, ale taková je současná situace. Časopisy jsou „vrátní", ony rozhodují o tom, co je relevantní a zajímavé pro jejich publikum, a také soupeří o čtenáře s konkurencí.

To je může vést k tomu, aby se chovaly způsobem, jenž neodráží právě nejlepší zájmy vědy, protože touha jednotlivého časopisu poskytovat pestrobarevný obsah může kolidovat s kolektivní potřebou poskytnout celistvý obraz o důkazech. V novinovém žurnalismu existuje jeden dobře známý aforismus: „Když pes pokouše člověka, není to žádná novinka; ale když člověk pokouše psa…" Tyto soudy médií hlavního proudu o tom, je-li něco plnohodnotnou zprávou, byly demonstrovány dokonce i kvantitativním výzkumem. Jedna studie v roce 2003 například po několik měsíců sledovala obsah zpráv BBC z oblasti zdraví a vypočítala, kolik lidí muselo zemřít z nějaké příčiny, aby se o tom objevil jeden článek. Tak na každý článek o kouření muselo zemřít 8 571 lidí na následky kouření; ale na každé jedno úmrtí na novou variantu CJD, „nemoci šílených krav", se objevily hned tři články.[32] Další studie v roce 1992 sledovala pokrytí úmrtí v následku požití drog v tištěných médiích a zjistila, že potřebujete 265 úmrtí na otravu paracetamolem k tomu, aby se v novinách objevil jeden článek o takovém úmrtí; ale každé jedno úmrtí na MDMA (3,4-methylendioxy-N-methylamfetamin neboli extáze, pozn. překladatele) dostalo v průměru jeden kousek mediálního zpravodajství.[33]

Jestli podobné soudy ovlivňují obsah akademických časopisů, pak máme problém. Ale je to skutečně tak, že akademické časopisy jsou hrdlo láhve, které zabraňuje lékařům a akademikům v přístupu k nelichotivým výzkumným výsledkům ohledně bezpečnosti a efektivity léků, jež používají? Průmysl tento argument s oblibou rozšiřuje a i sami badatelé často horlivě obviňují časopisy z toho, že negativní zjištění hromadně odmítají. Naštěstí se i tohle stalo předmětem výzkumů a celkem vzato, i když časopisy nejsou zcela bezúhonné, je těžké tvrdit, že jsou hlavním zdrojem tohoto vážného problému oblasti veřejného zdraví. Je to tak zvláště díky tomu, že existují celé akademické časopisy věnované publikování klinických výzkumů, které mají přímo ve svých základních listinách napsaný závazek publikovat i negativní zjištění.

Ale abychom byli spravedliví a ve jménu úplnosti a také proto, že průmysl a badatelé s takovou dychtivostí házejí vinu na akademické časopisy, podíváme se na to, jestli to, co prohlašují, je pravda.

Jeden průzkum se jednoduše zeptal autorů nepublikovaných prací, jestli tyto práce někdy předkládali k publikování. Bylo odhaleno sto dvacet čtyři nepublikovaných výsledků, sledováním každé studie schválené skupinou amerických etických komisí, a když badatelé kontaktovali týmy stojící za nepublikovanými výsledky, vyšlo najevo, že pouze šest článků bylo ve skutečnosti předloženo k publikaci a zamítnuto.[34] Možná to bylo dost mimořádné zjištění, můžete říct. Jiným přístupem je sledovat veškeré články předložené jednomu časopisu a hledat, jestli ty s negativními výsledky jsou odmítány častěji. Zde se nám časopisy opět jeví jako bezúhonné: sledovalo se 745 rukopisů předložených periodiku *Journal of the American Medical Association (JAMA)* a neobjevil se žádný rozdíl v procentu přijatých článků u významných a nevýznamných zjištění.[35] Totéž někdo vyzkoušel s články předloženými *British Medical Journal (BMJ)*, *Lancetu*, *Annals of Internal Medicine* a *Journal of Bone and Joint Surgery*.[36] Znovu a znovu nebyl nalezen žádný rozdíl. Mohlo to být tím, že časopisy se chovaly spravedlivěji, když věděly, že jsou sledovány? Převrátit naruby celý provoz publikování kvůli jednomu krátkému výkonu by bylo dost náročné, ale možné to je.

Všechny tyto studie zahrnovaly pozorování toho, co se odehrálo v běžné praxi. Poslední možností je provést experiment, posílat identické články do různých časopisů, ale náhodně měnit směr výsledků a pozorovat, způsobí-li to významné změny v procentu přijatých článků. Není to nic,

co byste chtěli dělat nějak často, protože tím plýtváte časem spousty lidí; ale protože na publikačním zkreslení záleží, při několika příležitostech byl tento postup shledán ospravedlnitelným.

V roce 1990 vědec jménem Epstein vytvořil sérii fiktivních článků s identickými metodami a prezentací, které se lišily pouze v tom, jestli přinášely pozitivní nebo negativní výsledky. Rozeslal články náhodně do 146 časopisů o sociální práci: pozitivní články byly přijaty v 35 % případů, negativní v 26 % případů, což je rozdíl, který není dost velký, aby byl statisticky významný.[37]

Jiné studie se pokoušely o něco podobného v menším rozsahu, nepředkládaly články přímo časopisům, ale místo toho s pomocí časopisu rozesílaly fiktivní akademické články jednotlivým recenzentům. Tito lidé nečiní definitivní rozhodnutí o publikování, ale radí vydavatelům, takže nějaké okénko do jejich chování se zdá být užitečné. Tyto studie došly ke spíše smíšeným výsledkům. V jedné z roku 1977 se zasílaly falešné články s identickými metodami, ale odlišnými výsledky sedmdesáti pěti recenzentům. Bylo odhaleno několik zkreslení u výzkumů, které neodpovídaly vlastním názorům recenzentů.[38]

Další studie z roku 1994 se zabývala reakcemi recenzentů na článek o zařízeních TENS (transkutánní elektrická nervová stimulace, aplikace elektrického proudu přes pokožku za účelem zmírnění bolesti, pozn. překladatele): to jsou skutečně kontroverzní zařízení prodávaná na úlevu od bolesti. Bylo nalezeno třicet tři recenzentů se silnými názory jedním nebo opačným směrem a opět se zjistilo, že jejich názory na článek silně korelovaly s jejich předchozím přesvědčením, přestože studie to byla malá.[39] Další článek provedl totéž se zprávami o šarlatánských lécích. Zjistil, že směr zjištění neměl žádný vliv na recenzenty z mainstreamových lékařských časopisů, kteří rozhodovali o jejich přijetí.[40]

Jeden nedávný randomizovaný výzkum z roku 2010 se pokoušel ve velkém měřítku zjistit, jestli recenzenti doopravdy odmítají myšlenky na základě svých předchozích názorů (dobrý indikátor toho, jestli jsou časopisy zkreslené výsledky, přestože by se měly soustředit prostě jen na to, jestli je studie dobře navržená a provedená). Uměle vytvořené články byly rozesílány více než dvěma stovkám recenzentů a byly všechny stejné s výjimkou výsledků, které přinášely: polovina recenzentů dostala výsledky, které by se jim líbily, polovina zase takové, které by viděli neradi. Recenzenti s větší pravděpodobností doporučovali publikování v případě,

že dostali verzi rukopisu s výsledky, které by se jim líbily (97 % vs. 80 %), s větší pravděpodobností nacházeli chyby v rukopisech, jejichž výsledky se jim nelíbily, a metodologii článků s výsledky, které se jim zamlouvaly, dávali vyšší hodnocení.[41]

Celkově vzato však, ačkoli tu v některých oblastech není všechno ideální, tyto výsledky nenaznačují, že by časopisy byly hlavní příčinou problému ztrácení negativních výzkumů. V experimentech zabývajících se recenzenty byli sice tito jednotliví znalci podle některých studií zaujatí, ale nejsou to oni, kdo má hlavní slovo ohledně publikace, a ve všech studiích sledujících, co se děje s negativními články předloženými časopisům ve skutečném světě, důkazy ukazují, že odcházejí bez problémů do tisku. Časopisy nejsou možná zcela nevinné, ale byla by chyba svalovat všechnu vinu na ně.

Ve světle všech těchto informací jsou velice poučná data o tom, co o svém chování říkají sami vědci. V různých průzkumech uvedli, že si mysleli, že nemá smysl předkládat negativní výsledky, protože časopisy je stejně odmítnou: v roce 1998 to řeklo 20 % lékařských badatelů,[42] v roce 1991 zase 61 % badatelů z oblasti psychologie a vzdělávání[43] a tak dále. Na otázku, proč neposlali svůj výzkum k publikaci, udávají vědci jako nejběžnější důvod negativní výsledky, nedostatek zájmu nebo nedostatek času.

Tohle je o něco abstraktnější konec akademického světa – velice vzdálený od bezprostředního světa klinických pokusů –, ale zdá se, že akademikové se mýlí v nejlepším případě, pokud jde o důvody, proč se negativní výsledky ztrácejí. Časopisy mohou představovat určitou překážku v publikování negativních výsledků, ale jen stěží jsou absolutní a značná část problému spočívá v motivaci a vnímání akademiků samotných.

A co víc, v posledních letech se se vší vážností rozběhla éra akademických časopisů s otevřeným přístupem: je jich dnes několik, jako třeba *Trials*, k nimž je volný přístup a mají základní vydavatelské pravidlo, že přijmou jakoukoli výzkumnou zprávu, bez ohledu na výsledky, a budou aktivně vyhledávat negativní zjištění. Jsou-li na stole takovéto nabídky, je velmi těžké uvěřit, že by měl někdo skutečně velký problém publikovat výzkum s negativním výsledkem, kdyby to chtěl udělat. A přesto, navzdory tomu, se negativní výsledky nepřestávají ztrácet, obrovské nadnárodní společnosti jednoduše zadržují zjištění o svých lécích, přestože jak akademikové, tak lékaři by je zoufale chtěli vidět.

(1) Chybějící data

Můžete mít rozumné pochybnosti, jestli existují nějací lidé, od nichž se očekává, že budou zabraňovat zatajování tohoto druhu dat. Například univerzity, kde se výzkum odehrál, nebo regulační úřady či „etické komise", jejichž úkolem je ochraňovat pacienty, kteří se výzkumů účastní. Bohužel, náš příběh se chystá nabrat směr na temnou stranu. Uvidíme, že mnozí právě z těch lidí a organizací, od nichž bychom očekávali ochranu pacientů před újmami způsobenými chybějícími daty, se místo toho zbavují své zodpovědnosti; a co je ještě horší, uvidíme, že mnozí z nich se aktivně účastnili pomoci společnostem v zadržování dat před pacienty. Dotkneme se společně několika velkých problémů, několika špatných lidí a také několika jednoduchých řešení.

Jak nás zklamaly etické komise a univerzity

Nyní už, jak doufám, sdílíte můj názor, že zadržování výsledků klinických pokusů je neetické z toho prostého důvodu, že skrytá data vystavují pacienty zbytečným a vyhnutelným škodám. Zdejší etické přestupky však daleko překračují jen jednoduchou újmu způsobenou budoucím pacientům.

Pacienti i veřejnost se účastní klinických pokusů s povážlivými vlastními náklady: vystavují se nepříjemnostem a obtěžování, protože klinické pokusy takřka pokaždé vyžadují, abyste procházeli více prohlídkami, krevními testy a vyšetřeními. Účastníci se však mohou vystavovat i vyššímu riziku nebo možnosti, že se jim dostane horší léčby. Lidé to dělají z altruismu, s nevysloveným přesvědčením, že výsledky z jejich zkušeností přispějí ke zdokonalení našich znalostí o tom, co funguje a co ne, a tím také pomohou dalším pacientům v budoucnu. Ve skutečnosti toto chápání věci není jen nevyslovené: v mnoha výzkumech je jasně vyslovené, protože pacientům při zápisu vysloveně říkají, že data budou použita k budoucímu rozhodování. Jestliže to není pravda a data mohou být zadržována z rozmaru nějakého vědce nebo společnosti, potom pacientům někdo aktivně lhal. A to je moc špatná zpráva.

Takže jaké je vlastně formální uspořádání mezi pacienty, vědci a sponzory? V jakémkoli rozumném světě bychom očekávali všeobecné smlouvy, které jasně říkají, že všichni badatelé jsou povinní publikovat své výsledky a že průmysloví sponzoři – kteří mají obrovský zájem na pozitivních výsledcích – nesmějí mít žádnou možnost kontroly nad daty. Ale navzdory

všemu, co víme o průmyslem financovaném výzkumu a o tom, jak je systematicky zkreslován, se tohle neděje. Ve skutečnosti je pravdou pravý opak. U vědců a akademiků provádějících průmyslem financované výzkumy je úplně normální podepisovat smlouvy s články o utajení, které jim zakazují publikovat, diskutovat nebo analyzovat data z výzkumů, jež provedli, bez dovolení investora. To je tak tajnůstkářská a ostudná situace, že jen pouhá snaha o její zdokumentování na veřejnosti se může proměnit ve složitou záležitost, jak nyní uvidíme.

V roce 2006 byl v *JAMA* publikován jeden článek, jenž popisoval, jak je běžné, že vědci provádějící průmyslem financované výzkumy podléhají takovýmto druhům omezení svého práva publikovat výsledky.[45] Studii provádělo Nordic Cochrane Centre a sledovalo při ní všechny výzkumy, kterým byla dána zelená k pokračování v Kodani a Frederiksbergu. (Jestli se divíte, proč byla vybrána právě tato dvě města, byla to jednoduše otázka praktičnosti a bizarního tajnůstkářství, které zahaluje tento svět: badatelé žádali všude možně bez úspěchu a přístup k datům v UK jim byl zvlášť odepřen.[46]) Tyto výzkumy byly zcela převážně sponzorovány farmaceutickým průmyslem (98 %) a pravidla řídící práci s výsledky nám vyprávějí příběh, který kráčí po nám již známé hranici mezi děsivostí a absurditou.

U šestnácti z čtyřiačtyřiceti výzkumů měla sponzorující společnost přístup k datům v průběhu jejich sběru a u dalších šestnácti měla právo zastavit výzkum kdykoli a z jakéhokoli důvodu. To znamená, že společnost může vidět, jestli jde výzkum proti ní, a může zasahovat do jeho průběhu. Jak uvidíme později (předčasné zastavování, porušování protokolů, str. 165, 178), tím se výsledky pokusu deformují zbytečnými a ukrytými zkresleními. Například zastavíte-li pokus dřív, protože jste nahlédli do předběžných výsledků, pak můžete buďto zveličit mírný prospěch, nebo také pohřbít přihoršující negativní výsledek. A co je zásadní, tato skutečnost, že sponzorující společnost měla příležitost takto zkreslovat výzkum, nebyla zmíněna v žádném z publikovaných akademických článků uvádějících výsledky těchto výzkumů, takže nikdo, kdo si četl literaturu, neměl šanci se dozvědět, že tyto studie byly vystavené – od samého základu – takto významnému pochybení.

I kdyby firma dovolila studii proběhnout až do konce, data se pořád ještě dají zatajit. U čtyřiceti z čtyřiceti čtyř výzkumů byla určitá omezení publikačních práv a u poloviny z nich smlouvy výslovně uváděly, že sponzor data buďto přímo vlastní (a co pacienti, napadlo by vás říct), nebo musí

schválit jejich konečnou publikaci, případně obojí. Žádné z těchto omezení nebylo opět zmíněno v žádném z publikovaných článků a vlastně žádný z protokolů nebo článků neuváděl, že sponzor měl plný přístup ke všem výzkumným datům nebo konečné slovo o tom, zda je publikovat.

Stojí za to na chvíli zastavit a zamyslet se nad tím, co to znamená. Výsledky všech těchto pokusů podléhaly zkreslení, které významně překroutí akademickou literaturu, protože výzkumy, které vykazují první známky, že povedou k negativním výsledkům (anebo výzkumy, které k nim skutečně dojdou), mohou být jednoduše vymazány z akademických záznamů; ale nikdo, kdo si tyto výzkumné zprávy čte, nemá možnost se dozvědět, že tato možnost cenzury vůbec existovala.

Článek, který jsem právě popisoval, byl publikován v *JAMA*, jednom z největších medicínských časopisů na světě. Krátce nato došlo v *BMJ* k šokující epizodě průmyslových zásahů do vědy.[47] Lif, dánská asociace farmaceutického průmyslu, na článek reagovala oznámením v *Journal of the Danish Medical Association*, že je „šokovaná a rozzuřená z kritiky, kterou nelze připustit". Vyžadovala vyšetřování vědců, i když zapomněla říct, kdo by to měl dělat a jak přesně. Poté Lif napsala Dánskému výboru vědecké nepoctivosti a obvinila vědce z Cochrane z profesionálního pochybení. Dopis si nemůžeme přečíst, ale podle vědců z Cochrane byla jeho tvrzení extrémně závažná – obviňovala je z úmyslného deformování dat –, ale vágní a bez jakýchkoli dokumentů či důkazů, které by je podpořily.

Nicméně vyšetřování potom pokračovalo celý rok, protože akademici rádi dělají věci pořádně a předpokládají, že veškeré stížnosti jsou učiněny v dobré víře. Peter Gøtzsche, ředitel Cochrane Centre, sdělil *BMJ*, že pouze třetí dopis Lifu, po deseti měsících trvání procesu, přinesl konkrétní tvrzení, která mohla být prošetřována komisí. O dva měsíce později byla všechna obvinění zamítnuta. Vědci z Cochrane Centre neudělali nic špatného. Než ale byli očištěni, Lif poslalo dopisy obviňující z vědecké nepoctivosti do nemocnice, kde čtyři z nich pracovali, řídící organizaci, která nemocnici vedla, a podobné dopisy poslalo také Dánské lékařské asociaci, ministerstvu zdravotnictví, ministerstvu věd a tak dále. Gøtzsche a jeho kolegové řekli, že se chováním Lif cítili „zastrašovaní a pronásledovaní". Lif nepřestával trvat na tom, že vědci jsou vinni nepoctivostí, ani po dokončení celého vyšetřování. Bádat v této oblasti tedy není vůbec snadné: je obtížné získat financování a průmysl se postará o to, aby vám vaše práce chutnala jako kyselé hrozny.

Přestože existence tohoto problému je široce uznávaná, pokusy o jeho řešení selhávají.[48] Například The International Committee of Medical Journal Editors (Mezinárodní komise vydavatelů lékařských časopisů, pozn. překladatele) povstala v roce 2001 a trvala na tom, že vedoucí autor jakékoli studie, kterou bude publikovat, musí podepsat prohlášení, že badatelé měli plný přístup k datům a naprostou kontrolu nad rozhodnutím zprávu publikovat. Vědci z Duke University v Severní Karolíně potom zkoumali smlouvy mezi lékařskými školami a průmyslovými sponzory a zjistili, že tímto výnosem se shodně a všeobecně opovrhuje. Doporučili standardizované smlouvy pro vztah mezi průmyslem a akademickým světem. Ujalo se to? Ne. Data i nadále kontrolují sponzoři.

O půl desetiletí později velká studie v *New England Journal of Medicine* zjišťovala, jestli se něco změnilo.[49] Administrátoři na všech 122 akreditovaných lékařských školách v USA byli požádáni o své smlouvy. (Abychom si rozuměli, tato studie se netýkala toho, co *udělali*; spíše šlo o výzkum toho, co jsou ochotní sdělit veřejnosti.) Většina odpověděla, že smluvní vyjednávání o právu publikovat data jsou „složitá". Znepokojivých 62 % řeklo, že je zcela v pořádku, je-li smlouva o klinickém výzkumu mezi akademiky a průmyslovým sponzorem brána jako důvěrná. To je vážný problém, protože to znamená, že nikdo, kdo si čte nějakou studii, nemůže vědět, jaké množství vměšování tu měl dovoleno sponzor, což je ale poměrně důležitý kontext pro člověka, který si čte a interpretuje nějaký výzkum. Polovina center dovolovala sponzorům navrhnout výzkumný článek, což je další zajímavý skrytý problém v medicíně, protože se tak dají nenápadně zavádět zkreslení a důrazy (jak uvidíme podrobněji v 6. kapitole). Polovina řekla, že je v pořádku, když smlouva zakazuje vědcům, aby sdělovali data poté, co byl výzkum dokončen a publikován, což výzkum opět ztěžuje. Čtvrtina řekla, že je přijatelné, aby sponzor vložil do rukopisu svou vlastní statistickou analýzu. Na otázku ohledně sporů 17 % administrátorů odpovědělo, že byli v předchozím roce svědky hádky o to, kdo má vlastně řízení nad daty.

Někdy mohou spory o přístup k takovým datům způsobovat vážné problémy v akademických odděleních, existuje-li rozdílnost názorů na to, co je etické. Aubrey Blumsohn byl hlavní přednášející na Sheffieldské univerzitě a pracoval na projektu financovaném firmou Procter & Gamble, jenž zkoumal lék na osteoporózu jménem risedronate.[50] Cílem bylo analyzovat vzorky krve a moči z dřívějšího výzkumu vedeného Blumsohnovým vedoucím

oddělení, profesorem Richardem Eastellem. Po podepsání smluv P & G zaslala pár „abstraktů“, krátkých shrnutí výsledků, s Blumsohnovým jménem jakožto prvního autora a několika shrnujícími tabulkami s výsledky. To je výborné, řekl si Bulmsohn, ale tady mám být vědec: chtěl bych vidět skutečná nezpracovaná data a zanalyzovat si je sám. Firma odmítla s tím, že tak ona nepostupuje. Blumsohn si stál na svém a články zůstaly nepublikovány. Potom však Blumsohn zjistil, že Eastell publikoval jiný článek s P & G, kde prohlásil, že všichni vědci měli „naprostý přístup k datům a analýzám“. Stěžoval si, protože věděl, že to není pravda. Blumsohn byl vyloučen z Sheffieldské univerzity, která mu nabídla smlouvu o mlčení a 145 000 liber, ale nakonec byl ze své práce vyhnán. Eastell mezitím dostal pokárání britské Generální lékařské rady, ale až po šokujícím zpoždění několika let, a zůstává na svém místě.

Takže smlouvy, které dovolují společnostem a vědcům zadržovat nebo ovládat data, jsou běžné, a to je špatná zpráva. Ale není to jen proto, že vedou k tomu, že jsou lékaři i pacienti uváděni na scestí ohledně toho, co funguje. Vedle toho také porušují další životně důležitou smlouvu: smlouvu mezi vědci a pacienty, kteří se účastní jejich výzkumů.

Lidé se účastní výzkumů ve víře, že výsledky těchto studií pomohou vylepšit budoucí léčbu pacientů, jako jsou oni sami. To není jen spekulace: jedna z mála studií, která se dotazovala pacientů, proč se účastní výzkumu, zjistila, že 90 % z nich věří, že tím dávají „velký“ nebo „mírný“ příspěvek společnosti, a 84 % se cítilo hrdých, že toto přispění poskytují.[51] Pacienti tomu nevěří proto, že by byli hloupí nebo naivní; je to to, co jim sdělují formuláře souhlasu, které před vstoupením do výzkumu podepisují. Jenže to je omyl, protože výsledky výzkumů zůstávají často nepublikované a utajované před lékaři i pacienty. Tyto podepsané formuláře souhlasu proto klamou lidi hned ve dvou životně důležitých bodech. Zaprvé jim neříkají pravdu: že osoba provádějící výzkum nebo osoba, která ho financuje, může rozhodnout, že se výsledky nezveřejní, podle toho, jak na konci studie vypadají. A zadruhé, což je ještě horší, explicitně prohlašují lež: vědci říkají pacientům, že se účastní pro budování znalostí, které se budou používat ke zdokonalení léčby do budoucna, přestože vědí, že v mnoha případech tyto výsledky nebudou nikdy zveřejněny.

Existuje jen jediný závěr, který z toho můžeme odvodit: formuláře souhlasu zcela běžně lžou pacientům, kteří se účastní výzkumů. To je poměrně dost mimořádná situace, kterou činí ještě mimořádnější to ohromné

množství byrokracie, které musí každý zúčastněný ve výzkumu zdolávat, podrobně sledovat nekonečné tajemné papírování a zajišťovat, aby pacienti byli plně informováni o podrobnostech své léčby. Navzdory celému tomuto divadélku regulačních orgánů, které pouze zabraňuje kvalitním výzkumům rutinních postupů (jak uvidíme – str. 203), dovolujeme, aby formuláře tvrdily pacientům jednoznačné lži o kontrole dat, a nedaří se nám ohlídat jeden z nejvýznamnějších etických problémů v celé medicíně. Klamání těchto formulářů souhlasu je pro mě dobrou demonstrací toho, jak rozvrácené a zastaralé jsou dnes regulační soustavy medicíny. Ale konečně to zároveň představuje i vážný problém pro budoucnost výzkumů jako takových.

Zoufale totiž potřebujeme, aby pacienti i nadále věřili tomu, že přispívají společnosti, protože získávání výzkumných osob je v krizi a je čím dál obtížnější přesvědčit pacienty, aby se vůbec zúčastnili. Podle jedné nedávné studie se třetině všech výzkumů nepodaří dosáhnout svého původního cíle co do počtu probandů a více než polovina se kvůli tomu musela prodloužit.[52] Kdyby vyšlo najevo, že výzkumy mají často víc propagační než skutečně vědecký charakter, získávání účastníků by bylo ještě složitější. Odpovědí však není tento problém zastírat, ale raději jej vyřešit.

Takže univerzity a etické komise nás možná klamaly, ale existuje jedna skupina lidí, od nichž bychom mohli očekávat, že se postaví proti, že se pokusí demonstrovat jakési vedení, pokud jde o chybějící významná data. Jsou to lékařská a akademická profesní sdružení, Královské akademie lékařské praxe, chirurgů a lékařů, Generální lékařská rada, Britská lékařská asociace, organizace farmaceutů, orgány zastupující každý podobor akademického světa, respirační fyziologové, farmakologové, Akademie medicínských věd a tak dále.

Tyto organizace mají příležitost udávat tón pro akademickou i klinickou medicínu ve svých pravidlech chování, ve svých snahách a v některých případech i ve svých předpisech, protože některé z nich disponují dokonce možností uvalovat sankce a všechny bez výjimky disponují možností vyloučit ty, kdo nesplňují základní etické standardy. Už jsme si dokázali, aspoň doufám, bez nejmenších pochyb, že nepublikovat výzkumy na lidech je výzkumné pochybení, které klame lékaře a škodí pacientům po celém světě. Využily tyto organizace svých sil, povstaly a ohlásily hlasitě a nelítostně, že tohle musí přestat a že proti tomu podniknou kroky?

(1) Chybějící data

Jedna to udělala: Fakulta farmaceutické medicíny, malá organizace o 1 400 členech. Žádná jiná se tím neobtěžovala.

Ani jedna.

Co s tím?

Existuje několik jednoduchých řešení těchto problémů, která spadají do tří kategorií. Proti žádnému z následujících návrhů neexistuje žádný argument, kterého bych se dopátral. Otázka chybějících dat byla zcela přehlížena institucionální netečností a neochotou vůdčích akademiků protestovat proti průmyslu. Jejich neschopnost zasáhnout škodí pacientům každý den.

Doložky o utajení

Pokud v doložkách o utajení neexistuje nic, za co bychom se měli stydět – jestliže společnosti, zákonodárci, akademici i smluvní oddělení univerzit věří, že jsou přijatelné –, pak by to mělo být všechno pěkně zveřejněno, přímo zvýrazněno, aby se každý mimo tyto systémy mohl sám rozhodnout, zdali s tím souhlasí.

1. Dokud nebudou zcela vyhlazeny, pak tam, kde ještě doložky o utajení existují, by se mělo pacientům říct ve chvíli, kdy jsou pozváni k účasti na výzkumu, že společnost sponzorující výzkum je oprávněná výsledky zatajit, pokud se jí nebudou líbit. Formulář souhlasu by měl také jasně vysvětlovat, že zadržování negativních výsledků povede k tomu, že lékaři i pacienti budou klamáni co do účinnosti zkoumaného léku a tedy i vystaveni zbytečným újmám. Účastníci výzkumu se poté mohou samostatně rozhodnout, jestli si myslí, že jsou tyto smlouvy přijatelné.
2. Kdekoli má sponzorující společnost smluvní právo zamítnout publikování, a to i v případě, že tohoto práva nevyužije, měla by být skutečnost, že existuje doložka o utajení, jasně oznámena: v akademickém článku, ve výzkumném protokolu a v záznamu ve veřejně přístupném registru výzkumů, který je sepsán ještě před zahájením studie. Čtenáři výzkumných zjištění se poté mohou samostatně rozhodnout, budou-li důvěřovat tomuto

sponzorovi a výzkumné skupině, že publikovala veškeré negativní výsledky, a v tomto světle si interpretovat jakákoli uveřejněná pozitivní zjištění.

3. Všechny univerzitní smlouvy by měly dodržet tentýž jednotný formát a zakázat doložky o utajení. Pokud to neudělají, měly by být všechny univerzity donuceny k jasnému prohlášení, jaké smlouvy s doložkou o utajení nechaly projít, a k publikování těchto doložek online, aby je všichni mohli vidět a mít se na pozoru, že tato instituce produkuje systematicky zkreslené výzkumy, a podle toho se také dívat na její výzkumná zjištění.
4. V legislativě by měly být doložky o utajení postaveny mimo zákon, a to s nulovou možností slovíčkaření. Vyskytne-li se spor ohledně analýzy či interpretace mezi lidmi vedoucími výzkum a lidmi, kteří ho platí, měl by se odehrávat na poli publikované akademické literatury nebo v jiné veřejné formě. Nikoli tajně.

Profesní sdružení

1. Veškeré profesní orgány by měly zaujmout jasné stanovisko vůči nepublikovaným výzkumným datům, jasně je prohlásit za vědecké profesionální pochybení, které klame lékaře a škodí pacientům. To, že tak dosud neučinily, je skvrnou na reputaci těchto organizací a jejich vedoucích členů.
2. Veškerý výzkumný personál zúčastněný v jakémkoli výzkumu na lidech by měl být považován za kolektivně i jednotlivě zodpovědný za zajištění, že výzkum bude publikován v plném znění do jednoho roku od dokončení.
3. Jména všech lidí zodpovídajících za zadržování výzkumných dat by se měla viditelně umístit do samostatné databáze, aby si ostatní mohli uvědomit riziko toho, spolupracovat s nimi nebo jim umožnit přístup k pacientům při budoucích výzkumech.

Etické komise

1. Žádné osobě by nemělo být povoleno provádět výzkum na lidech, jestliže nějaký výzkumný projekt, za který zodpovídá, v současnosti zadržuje data před publikováním po dobu delší než jeden rok od dokončení. Kdykoli bude mít nějaký vědec předchozí záznam o opožděném publikování výzkumných dat, mělo by to být etické

komisi oznámeno a ta by to měla brát v potaz, stejně jako každého vědce usvědčeného z profesionálního pochybení.
2. Žádný výzkum by neměl být schválen bez pevné záruky publikování do jednoho roku od dokončení.

Jak nás zklamaly regulační orgány a periodika

Zatím jsme si dokázali, že etické komise, univerzity i profesní sdružení medicínských vědců selhaly, pokud jde o ochranu pacientů před publikačním zkreslením, přestože selektivní nepublikování nelichotivých dat je v medicíně závažným problémem. Víme, že zkresluje a podkopává každé rozhodnutí, které činí vědci, lékaři i pacienti, a že vystavuje pacienty vyhnutelnému utrpení a smrti. Tomu se nedá s vážností odporovat, takže si můžete rozumně představovat, že všichni, od vlád přes regulační orgány až po lékařská periodika, se již snažili tento problém vyřešit.

Ano, snažili se, ale nepovedlo se. A co je horší než neúspěch, předváděli opakovaně to, co by se dalo považovat za „falešná řešení“: viděli jsme menší změny v předpisech a směrnicích, oznamované s velkou slávou, ale následně ignorované nebo obcházené. Tím bylo lékařům, akademikům i veřejnosti předloženo falešné ujištění, že problém byl vyřešen. Následuje příběh těchto falešných řešení.

Registry

První a nejjednodušší z navrhovaných řešení bylo otevřít registry výzkumů. Budou-li lidé nuceni publikovat své protokoly v plném znění, ještě než začnou pracovat, pak máme přinejmenším příležitost vrátit se a zkontrolovat, jestli publikovali výzkumy, které provedli. To je velmi užitečné z celé řady důvodů. Výzkumný protokol popisuje do nejmenších technických podrobností všechno, co vědci ve výzkumu udělají: kolik pacientů naberou pro účast, odkud je získají, jak je rozdělí, jakého léčebného postupu se každé skupině dostane a jaké výsledky budou měřeny, aby se zjistilo, byla-li léčba úspěšná. Díky tomu lze protokoly využít nejen ke kontrole, jestli byl výzkum publikován, ale také jestli se jeho metody v průběhu

nějak změnily, třeba takovým způsobem, který následně dovolí zveličovat výsledky (jak popisuje kapitola 4).

První velký článek, který volal po registru protokolů klinických výzkumů, byl publikován v roce 1986[53] a následovala ho záplava dalších. V roce 1990 Iain Chalmers (chcete-li, můžeme mu říkat sir Iain Chalmers*) publikoval dnes již klasický článek nazvaný „Underreporting Research in Scientific Misconduct" („Nedostatečné publikování výzkumu v pochybené vědě")[55] a sledoval pestrou historii výzkumných registrů v UK.[56] V roce 1992, když Cochrane Collaboration začala získávat větší vliv, požádali zástupci Asociace britského farmaceutického průmyslu (ABPI) o setkání s Chalmersem.[57] Po objasnění činnosti Cochrane Collaboration a zásadního významu sumarizování všech výzkumných zpráv o určitém léku jim velmi jasně vysvětlil, jak nedostatečné publikování výsledků škodí pacientům.

Zástupci průmyslu byli dojatí a brzy podnikli první kroky. Mike Wallace, generální ředitel Scheringu a člen této delegace ABPI, souhlasil s Chalmersem, že zadržování dat je eticky i vědecky neomluvitelné, a řekl, že má v plánu udělat něco konkrétního, aby tomu zabránil, třeba jen proto, aby ochránil samotný průmysl před objevením tohoto problému za méně přívětivých podmínek. Wallace vystoupil z řady svých kolegů a zavázal se, že bude registrovat každý výzkum provedený jeho společností u Cochrane Collaboration. Nebyl to právě populární krok a kolegové ho za něj kárali, zvláště ti z jiných společností.

GlaxoWellcome jej však brzy následovala a v roce 1998 její generální ředitel Richard Sykes napsal komentář do *BMJ* s názvem „Být moderní farmaceutickou společností vyžaduje zpřístupňovat informace o programech

---

* Iain Chalmers byl pasován na rytíře za založení Cochrane Collaboration. Jakožto velice praktičtí lidé vědci z Cochrane Collaboration chtěli vědět, spočívá-li v tom nějaká skutečná hodnota, a tak provedli randomizovaný výzkum. Budou adresáti dopisů od „Iaina Chalmerse" odpovídat s větší nebo menší pravděpodobností, říkali si, když své jméno napíše jako „sir Iain Chalmers"? Byl sestaven jednoduchý systém a těsně před odesláním byly rozesílané dopisy náhodně podepsány „sir Iain Chalmers" nebo pouze „Iain Chalmers". Poté vědci porovnali počet odpovědí na každý z podpisů a „sir" neznamenal vůbec žádný rozdíl. Tato studie je publikována v kompletním znění – navzdory svým negativním výsledkům – v Journal of the Royal Society of Medicine a není to tak lehkomyslný předmět pro výzkum. V medicíně je spousta rytířů. Abyste zvýšili své vyhlídky, že se jím stanete, musíte udělat spoustu složitých věcí a spousta lidí si myslí: „Kdybych byl rytíř, lidi by brali moje dobré nápady daleko vážněji." Článek má název „Yes Sir, No Sir, not much difference Sir". Po jeho přečtení můžete dát pohov svým ambicím.

klinických výzkumů“.[58] „Programy“ bylo klíčové slovo, protože jak jsme viděli a jak uvidíme později ještě do větších podrobností, můžete porozumět jednotlivým objevům pouze tehdy, budete-li je posuzovat v kontextu veškerých prací, které kdy byly o tomto léku napsány.

GlaxoWellcome tedy sestavila registr klinických výzkumů a Elizabeth Wagerová, vedoucí kolektivu medicínských autorů této společnosti, dala dohromady skupinu napříč celým průmyslem, která měla vyvinout etické směrnice pro prezentování výzkumu. Když ABPI viděla, jak se vedení ujímají jednotlivé společnosti, uviděla výzvu: rozhodla se doporučit opatření GlaxoWellcome celému průmyslu a spustila tuto iniciativu na tiskové konferenci, kde Chalmers – jinak jeho silný kritik – seděl na stejné straně stolu jako představitelé průmyslu. AstraZeneca, Aventis, MSD, Novartis, Roche, Schering Healthcare a Wyeth začaly registrovat některé ze svých pokusů – jen ty prováděné na britských pacientech a retrospektivně –, ale aspoň se začalo něco dít.

Ve stejné době probíhalo podobné hnutí i v Americe. V roce 1997 vytvořil modernizační zákon o FDA registr clinicaltrials.gov, vedený americkým vládním Národním zdravotním institutem. Tato legislativa požadovala, aby se výzkumy registrovaly, ale pouze v případě, že se vztahují k žádosti o uvedení nového léku na trh, a i tak ještě jen v případě, že jde o lék na vážnou, život ohrožující nemoc. Registr se otevřel roku 1998 a webová stránka clinicaltrials.gov přešla do online chodu v roce 2000. Vstupní kritéria byla roku 2004 rozšířena.

Jenže brzy se to všechno začalo rozpadat. GlaxoWellcome se sloučila se SmithKline Beecham, stal se z nich GlaxoSmithKline (GSK) a zpočátku se nové logo objevilo i v rejstříku starých výzkumů. Iain Chalmers napsal Jean-Paulu Garnierovi, generálnímu řediteli nové společnosti, aby mu poděkoval za zachování této hodnotné transparentnosti. Odpověď však nikdy nedostal. Webová stránka registru byla zrušena a obsah se ztratil (i když GSK byla později donucena otevřít jiný registr jako součást dohody s vládou USA o škodách způsobených zadržováním dat o výzkumech nových léků již o pár let později). Elizabeth Wagerová, autorka směrnic GSK pro dobré publikování pro farmaceutické firmy, přišla o práci, protože její autorské oddělení ve firmě bylo zrušeno. Její směrnice byly ignorovány.

Od okamžiku, kdy byly tyto registry poprvé navrženy a poté otevřeny, se implicitně předpokládalo, že stud z vyrobení tohoto veřejného záznamu a následného nepublikování své studie bude stačit k zajištění toho, aby

lidé dělali správnou věc. Jenže první problém u amerického registru, který se dnes už mohl využívat po celém světě, byl ten, že lidé se jednoduše rozhodli ho nepoužívat. Předpisy vyžadovaly umístění jen velmi úzkého rozmezí výzkumů a nikdo jiný zvlášť nespěchal s umisťováním svých výzkumů, když nemusel.

V roce 2004 vydala Mezinárodní komise vydavatelů lékařských časopisů (ICMJE) – skupina vydavatelů těch nejvlivnějších časopisů na světě – programové prohlášení oznamující, že nikdo z nich nebude publikovat žádné klinické výzkumy po roce 2005, pokud nebudou řádně zaregistrované ještě před svým zahájením.[59] Udělali to v podstatě proto, aby přinutili průmysl i vědce: má-li výzkum pozitivní výsledek, pak ho lidé chtějí mermomocí publikovat v nejprestižnějším časopise, který znají. I když k tomu nemají žádnou právní moc, vydavatelé časopisů měli v rukou to, po čem společnosti i badatelé toužili nejvíc: šanci na publikaci ve velkém časopise. Trváním na zaregistrování předem udělali vše, co mohli, aby donutili vědce i průmyslové sponzory registrovat všechny výzkumy. Všichni se radovali: problém je vyřešen.

Jestli si myslíte, že vypadá divně – a možná nerealisticky –, že vyřešení zásadní trhliny v informační architektuře průmyslu o hodnotě 600 miliard dolarů by se mělo svěřit neformální skupině akademických vydavatelů bez jakékoli právní moci, máte vlastně pravdu. I když každý začal mluvit tak, jako by publikační zkreslení bylo již věcí minulosti, ve skutečnosti pokračovalo dál úplně stejně jako předtím, protože vydavatelé časopisů nakonec jednoduše ignorovali své vlastní výhrůžky a sliby. Později (str. 215, 263) uvidíme, že existují fenomenální finanční lákadla, která se dají nabídnout vydavatelům za publikování pozitivních průmyslových výzkumů, které se mohou při dalším otiskování a reklamách proměnit v příjmy ve výši milionů dolarů. Ale nejprve bychom se měli podívat na to, co časopisy doopravdy udělaly po svém slavnostním slibu z roku 2005.

V roce 2008 skupina badatelů prošla každý jednotlivý výzkum publikovaný v deseti nejprestižnějších lékařských časopisech, které všechny byly členem ICMJE, po uplynutí konečného termínu pro předběžnou registraci. Z 323 výzkumů publikovaných v roce 2008 v těchto vysoce vlivných periodikách byla pouze polovina řádně registrována (před zahájením výzkumu, s řádně specifikovaným způsobem měření hlavního výsledku) a u více než čtvrtiny z nich registrace pokusu chyběla úplně.[60] Vydavatelé ICMJE jednoduše nesplnili slovo.

(1) Chybějící data

Mezitím v Evropě probíhal velice bizarní vývoj. S velikou slávou vytvořila European Medicines Agency registr výzkumů nazvaný EudraCT. Legislativa EU vyžaduje, aby sem byly umístěny veškeré výzkumy, pokud zahrnují jakékoli pacienty v Evropě, a mnoho společností vám řekne, že splnily své povinnosti ohledně transparentnosti, když tomuto požadavku vyhověly. Jenže obsah tohoto registru EU se uchovává v naprosté tajnosti. Mohu vám říct, že obsahuje asi 30 000 výzkumů, protože toto číslo se objevilo ve veřejné sféře, ale to je prakticky všechno, co o něm vím a co o něm může vědět kdokoli jiný. Navzdory tomu, že podle evropské legislativy by měla mít veřejnost k obsahu tohoto registru přístup, zůstává jí i nadále uzavřený. Tím vzniká téměř komický paradox: registr klinických výzkumů EU je nástroj transparentnosti uchovávaný přísně v tajnosti. Od března 2011 po intenzivní kritice v médiích (v každém případě ode mě) byla jedna podskupina výzkumů pomalu zveřejněna prostřednictvím webové stránky zvané EudraPharm. V létě 2012, přestože výbor nyní prohlašuje, že registr je přístupný všem, nejméně 10 000 výzkumů stále chybí a vyhledávací nástroj pořádně nefunguje.[61] Je to rozhodně jedna z nejpodivnějších věcí, které jsem kdy viděl, a kromě Evropské unie tento podivný úkon nikdo ani nepovažuje za registr výzkumů: aspoň já tedy určitě ne, pochybuji, že vy ano, a ICMJE i Světová zdravotnická organizace explicitně prohlásili, že EudraCT není smysluplným registrem.

Nová zajímavá práce však probíhala v USA a zdála se být rozumná. V roce 2007 byl schválen dodatek k zákonu o FDA. Ten je daleko přísnější: vyžaduje registrování všech výzkumů jakéhokoli léku nebo zařízení, v jakémkoli stadiu vývoje (ne jen „první testy na lidech“), konají-li se v kterékoli fázi v USA nebo zahrnují-li jakýkoli druh žádosti o uvedení nového léku na trh. Přichází také se zarážejícím novým požadavkem: všechny výsledky všech výzkumů musejí být umístěny na clinicaltrials.gov, ve zkrácených shrnujících tabulkách do jednoho roku od dokončení, což se týká všech výzkumů jakéhokoli *již prodávaného* léku dokončených po roce 2007.

A znovu, s velkou slávou, si všichni mysleli, že problém byl vyřešen. Ale on nebyl, a to ze dvou velmi významných důvodů.

Zaprvé, bohužel, navzdory nepochybným dobrým úmyslům, požadavek publikování všech výzkumů počínaje od „teď“ neudělá dnes pro medicínu vůbec nic. Neexistuje žádná představitelná klinika nikde na světě,

kde by se medicína praktikovala pouze na základě výzkumů dokončených během posledních tří let a s použitím pouze těch léků, které přišly na trh od roku 2008. Ve skutečnosti je pravdou pravý opak: obrovská většina v současnosti používaných léků pronikla na trh během posledních deseti, dvaceti nebo třiceti let a jednou z velkých výzev pro dnešní farmaceutický průmysl je vytvářet léky, které nejsou ani zdaleka tak inovativní jako ty, které byly zavedeny v letech označovaných jako „zlatá éra" farmaceutického výzkumu, kdy byly vyvinuty všechny nejčastěji používané léky na všechny nejběžnější nemoci. Možná to bylo jen „ovoce na dosah ruky", utržené z výzkumného stromu, ale v každém případě jsou to právě tyhle tablety, co dnes používáme.

A zásadní také je, že právě kvůli těmto lékům – těm, které skutečně používáme – potřebujeme důkazy: z výzkumů dokončených v roce 2005 nebo 1995. To jsou ty léky, které předepisujeme s naprosto zaslepenýma očima, zmýlenýma zkresleným souborem výzkumů selektivně publikovaných, s nelichotivými daty pohřbenými někde v bezpečných podzemních archivech kdesi v horách Cheshiru (to mi opravdu bylo řečeno).

Ale existuje ještě jeden, ještě znepokojivější důvod, proč bychom tyto předpisy měli brát s rezervou: vždycky byly do značné míry ignorovány. Jedna studie publikovaná v lednu 2012 se zabývala první porcí výzkumů podléhajících povinné registraci a zjistila, že pouze jeden z pěti splnil svou povinnost a zveřejnil výsledky.[62] Možná to není žádné překvapení: pokuta za nedodržení je 10 000 dolarů denně, což zní ohromně, ale jen dokud si neuvědomíte, že to je celkem jen 3,5 milionů dolarů ročně, což je pro lék vydělávající 4 miliardy dolarů ročně jen malá patálie. A co víc, žádná taková pokuta nebyla nikdy uložena, za celé dějiny legislativy.

Všechno tohle dohromady je tedy důvodem, proč považuji tvrzení ICMJE, FDA a EU, že tento problém vyřešily, za „falešná řešení". Ve skutečnosti se dopustily ještě něčeho horšího než jen selhání: poskytly lidem nepravdivé ujištění, že problém byl vyřešen, nepravdivé ujištění, že je odtraněn, a donutily nás odvrátit oči od centra dění. Dnes již půl desetiletí lidé v medicíně i akademickém světě mluví o publikačním zkreslení, jako by to byl problém včerejška, objevený v 90. letech a po roce 2000 a pohotově vyřešený.

Ale problém chybějících dat není vůbec za námi a brzy přesně uvidíme, jak nestydaté dokážou některé společnosti i regulační orgány být v té nejaktuálnější současnosti.

Co s tím?

ICMJE by měla dodržovat své sliby, EU by měla být méně směšná, dodatek k zákonu FDA by měl být intenzivněji prosazován. Před námi je však ještě mnoho dalších zklamání, takže svůj akční plán k chybějícím datům si nechám na později v této kapitole.

Krev z kamene: snaha o získání dat od regulačních orgánů

Zatím jsme si ukázali, že lékaře a pacienty zklamala řada různých lidí a organizací, od nichž všech jsme možná očekávali, že vystoupí a nějak vyřeší problém chybějících dat, protože ten poškozuje pacienty v hojných počtech po celém světě. Viděli jsme, že vlády nepodnikají žádné kroky proti těm, kdo nepublikují své výsledky, navzdory veřejnému předstírání opaku; a že nepodnikají nic proti těm, kdo své výzkumy nepublikují. Viděli jsme, že vydavatelé lékařských časopisů i nadále zveřejňují neregistrované výzkumy, navzdory veřejnému předstírání, že zaujaly jasné stanovisko. Viděli jsme, že ani etické komise netrvají na univerzálním publikování navzdory svému prohlašovanému cíli ochraňovat pacienty. A viděli jsme, že ani profesní sdružení nepodnikají nic proti tomu, co je evidentním pochybením ve výzkumu, navzdory důkazům, jež ukazují, že problém chybějících dat dosahuje epidemických rozměrů.[63]

Zatímco publikované akademické záznamy jsou beznadějně zkreslené, mohli byste doufat, že existuje jedna konečná cesta, kterou by pacienti i lékaři mohli použít k získání přístupu k výsledkům klinických výzkumů: regulační orgány, které dostávají ohromná množství dat od farmaceutických společností během schvalovacích procesů, přece mají určitě povinnost chránit bezpečnost pacientů? Jenže i tohle je bohužel jen dalším důkazem toho, jak moc nám selhávají právě ty orgány, od nichž se očekává, že nás budou chránit.

Na tomto místě budeme svědky tři klíčových selhání. Zaprvé, regulační orgány nemusejí mít informace na prvním místě. Zadruhé, způsob, jímž „sdílejí“ souhrnné výzkumné informace s lékaři a pacienty, je zchátralý a ubohý. A konečně, pokusíte-li se získat veškeré informace, které farmaceutická společnost poskytla – zdlouhavé dokumenty,

v nichž se orgány často utápějí –, regulační orgány vám budou stavět do cesty bizarní překážky, bránit vám v přístupu a zatemňovat informace po několik let v kuse, a to i u léků, u nichž vyjde najevo, že jsou neúčinné a škodlivé. Nic z toho, co se vám tu teď chystám říct, vás v žádném případě neuklidní.

Zaprvé: Regulační orgány zadržují informace

Paroxetin je běžně užívané antidepresivum z třídy léků známé jako „selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu“ neboli SSRI. O této třídě léků se dočtete víc později v této knize, ale tady použijeme paroxetin k tomu, abychom si názorně ukázali, jak společnosti využily naší dlouholeté tolerance vůči chybějícím výzkumům a našly si skulinky v našich nedostatečných předpisech o zveřejňování výzkumů. Uvidíme, že GSK zadržovala data o tom, jestli paroxetin jako antidepresivum účinkuje, a dokonce i o jeho škodlivých vedlejších účincích, ale co je nejdůležitější, uvidíme, že to, co společnost udělala, bylo kompletně legální.

Abychom pochopili proč, musíme si nejprve projít proces získávání licence. U léků to není tak, že by jednoduše přicházely na trh pro použití u libovolných zdravotních problémů: pro jakékoli konkrétní použití jakéhokoli léku na jakoukoli konkrétní chorobu potřebujete samostatné marketingové oprávnění k uvedení na trh. Takže lék může mít například licenci na léčbu rakoviny vaječníků, ale nikoli rakoviny prsu. To neznamená, že lék na rakovinu prsu nezabírá. Mohou klidně existovat určité důkazy, že je skvělý i pro léčbu této choroby, ale jeho výrobce třeba jen nepřekonal všechny problémy a výdaje spojené se získáním formálního marketingového oprávnění pro jeho uvedení na trh. Lékaři mohou lék i přesto předepisovat na rakovinu prsu, když chtějí, protože lék je dostupný na předpis a v lékárnách jsou ho k mání celé krabice (přestože přísně vzato dostal licenci pouze pro použití na rakovinu vaječníků). V této situaci bude lékař předepisovat lék sice legálně, ale tzv. „off-label“.

Je to poměrně běžné, protože získat marketingové oprávnění pro konkrétní použití může být drahé a časově náročné. Pokud lékaři vědí, že existuje lék, u něhož se v kvalitních výzkumech ukázalo, že pomáhá léčit nějakou nemoc, bylo by od nich zvrhlé a neužitečné, kdyby ho nepředepsali jen proto, že společnost nepožádala o formální licenci k jeho prodávání za konkrétním účelem. Podrobnosti tohoto problému si probereme o něco později. Ale teď potřebujete vědět jen to, že s používáním léku

u dětí se nakládá jako se samostatným marketingovým oprávněním odlišným od používání u dospělých.

To dává v mnoha případech smysl, protože děti mohou reagovat na léky velmi odlišným způsobem než dospělí, takže rizika i přínosy se mohou velmi lišit a výzkum u dětí je nutno provádět samostatně. Tato zvláštnost licencování však přináší i některé nevýhody. Získat licenci na specifické použití je svízelná cesta vyžadující spoustu papírování a některé specifické studie. Často je to tak nákladné, že se společnosti neobtěžují získáváním speciální licence pro používání léku u dětí, protože tento trh je obvykle daleko menší.

Ale jakmile je lék v zemi dostupný pro léčbu jedné specifické nemoci, viděli jsme, že může být předepisován i na absolutně cokoli jiného. Není proto nijak neobvyklé, že lék získá licenci pro použití u dospělých, ale pak se předepisuje i dětem na základě intuice; nebo úsudku, že by přinejmenším neměl ublížit; nebo studií, jež naznačují přínosy u dětí, ale které by pravděpodobně nestačily k úspěšnému zdolání toho specifického formálního procesu získávání marketingového oprávnění k používání u dětí; nebo i dobrých studií, ale týkajících se choroby, kde je trh tak malý, že se společnost získáváním marketingového oprávnění k používání u dětí nemůže obtěžovat.

Regulační orgány uznaly, že používání léků u dětí „off-label“, bez přiměřeného výzkumu, je vážným problémem, takže v poslední době začaly nabízet firmám motivace k provedení výzkumů a usilování o formální licence. Těmito motivy jsou rozšíření patentů, která mohou být lukrativní. Veškeré léky zhruba po deseti letech od uvedení na trh sklouznou do veřejné oblasti a začnou být podobné paracetamolu, který si může každý pořídit velmi levně. Získá-li společnost šestiměsíční prodloužení patentu na daný lék, na všechna jeho použití, může pak na tomto léku vydělat daleko víc peněz. To vypadá jako dobrý příklad pragmatičnosti regulačních orgánů a jejich kreativního uvažování o tom, jakou návnadu mohou nabídnout. Licencované použití u dětí samo o sobě společnosti zřejmě nevydělá žádné velké peníze navíc, protože lékaři už dětem tento lék předepisují i bez licence či dobrých důkazů, prostě protože nemají jinou možnost. Zároveň šest měsíců patentu navíc u senzačního léku může být velice lukrativní nabídka, je-li „dospělý“ trh u daného léku dost velký.

Hodně se diskutuje o tom, jestli farmaceutické společnosti u těchto nabídek hrály férovou hru. Například od chvíle, kdy FDA začal nabízet

tento obchod, získala asi stovka léků pediatrickou licenci, ale mnohé z nich byly určené na nemoci, které se u dětí běžně nevyskytují, jako jsou žaludeční vředy nebo artritida. Objevilo se mnohem méně žádostí na méně lukrativní výrobky, které lze u dětí používat, jako jsou modernější léky zvané „biologické léky s velkými molekulami". Ale tak to je.

Když GSK požádala o marketingové oprávnění pro paroxetin u dětských pacientů, vyšla najevo mimořádná situace, která spustila nejdelší vyšetřování v dějinách britské regulace léčiv. Toto vyšetřování bylo zveřejněno v roce 2008 a zkoumalo, jestli by GSK měla být obviněna z trestného činu.[64] Zjistilo se, že to, co společnost udělala – zadržovala významné údaje o bezpečnosti a účinnosti léku, které byly pro lékaře i pacienty evidentně potřebné –, bylo jasně neetické a ohrozilo to děti po celém světě. Zákony jsou však tak slabé, že GSK nemohla být obviněna z žádného zločinu.

V letech 1994–2002 provedla GSK devět výzkumů paroxetinu u dětí.[65] Prvním dvěma se nepodařilo prokázat žádné přínosy, ale společnost se vůbec nepokusila o tom kohokoli informovat tím, že by pozměnila „lékový leták" zasílaný všem lékařům a pacientům. Ve skutečnosti po dokončení těchto výzkumů jeden interní dokument managementu společnosti uvedl: „Bylo by komerčně nepřijatelné zveřejnit prohlášení, že účinnost se neprokázala, a podrývalo by to celý profil paroxetinu." Rok po tomto tajném interním záznamu bylo jen ve Spojeném království vydáno dětem 32 000 receptů na paroxetin: takže zatímco společnost věděla, že lék u dětí neúčinkuje, vůbec se neobtěžovala to sdělit lékařům, přestože věděla, jak ohromný počet dětí lék užívá. V nadcházejících letech bylo provedeno několik dalších výzkumů – celkem devět – a žádný z nich neukázal, že by lék byl účinný při léčbě deprese u dětí.

Je to ale celé ještě daleko horší. Tyto děti nedostávaly jen lék, o kterém společnost věděla, že je pro ně neúčinný: vedle toho byly vystaveny také vedlejším účinkům. Mělo by to být zcela evidentní, protože každá účinná léčba bude mít nějaké vedlejší účinky, se kterými lékaři počítají vedle přínosů (které byly v tomto případě nulové). Nikdo ale nevěděl, jak zlé tyto vedlejší účinky jsou, protože společnost se neobtěžovala sdělit lékařům nebo pacientům a dokonce ani regulačním orgánům znepokojivá bezpečnostní data ze svých výzkumů. Bylo to kvůli mezeře v zákoně: regulačním orgánům jste povinni sdělit vedlejší účinky zjištěné pouze ve studiích, které se zabývají *specifickým použitím, pro které má lék marketingové*

oprávnění. Protože použití paroxetinu u dětí bylo „off-label“, GSK neměla žádnou zákonnou povinnost říkat někomu o tom, na co přišla.

Lidé se po dlouhou dobu obávali, že paroxetin může zvyšovat riziko sebevraždy, přestože jde o vedlejší účinek, který se u antidepresiva dokazuje poměrně obtížně, protože lidé s depresí už tak podléhají mnohem vyššímu riziku sebevraždy než celková populace prostě v důsledku své deprese. Jsou také určité důvody se domnívat, že když se pacienti poprvé začnou dostávat ze své deprese a překonávat ten naprostý nedostatek motivace, který často doprovází jejich hluboké utrpení, může nastat období, kdy jsou spíše schopni se zabít, prostě proto, že jejich deprese zvolna ustupuje.

Navíc sebevražda je naštěstí velice vzácná událost, což znamená, že abyste odhalili její zvýšené riziko, potřebujete k tomu hodně lidí užívajících tento lék. Kromě toho sebevražda nebývá vždy přesně a správně zaznamenána na úmrtním listu, protože úřední ohledávači a lékaři se zdráhají vyřknout verdikt, který mnoho lidí považuje za ostudný, takže náznak, který se pokoušíte v datech odhalit – sebevraždu –, bude často nějak narušený. Sebevražedné myšlenky nebo chování, jehož výsledkem není skutečné úmrtí, jsou obvyklejší než sebevražda sama, takže by mělo být jednodušší je odhalit, ale zase je příliš těžké je nasbírat při rutinním sběru dat, protože lidé je lékařům často nepředkládají, a pokud ano, mohou být ve zdravotních záznamech zakódovány všemi možnými způsoby, pokud se tam vůbec objeví. Díky všem těmto potížím byste potřebovali každý sebemenší úlomek dat, která se vám podaří poskládat dohromady k otázce, jestli tyto léky způsobují sebevražedné myšlenky nebo chování u dětí; a potřebovali byste spoustu zkušených lidí s velkou škálou dovedností, kteří budou data vyhledávat a diskutovat o nich.

V únoru 2003 GSK spontánně zaslala MHRA balíček informací o riziku sebevraždy u paroxetinu, jenž obsahoval několik analýz provedených v roce 2002 z nepříznivých dat z výzkumů, které společnost uspořádala během uplynulého desetiletí. Tato analýza ukázala, že zvýšené riziko sebevraždy neexistuje. Nebyla to ale celá pravda: i když to v tu chvíli nebylo patrné, data z výzkumů na dětech byla smíchaná s daty z výzkumů na dospělých, kde byly mnohokrát vyšší počty účastníků. V důsledku toho byla každá známka zvýšeného rizika sebevraždy u dětí užívajících paroxetin naprosto vyloučena.

Později roku 2003 se GSK setkala s MHRA, aby prodiskutovaly další otázku spojenou s paroxetinem. Na konci tohoto setkání vydali zástupci tiskovou zprávu s vysvětlením, že společnost se chystá později toho roku

Toto je pouze náhled elektronické knihy. Zakoupení její plné verze je možné v elektronickém obchodě společnosti eReading.