

Przedwczesne ujawnienie wyników badań z zastosowaniem ezetimibu

Robert M. Califf, MD, Robert A. Harrington, MD, Michael A. Blazing, MD

Duke Translational Medicine Institute (R.M.C.)
oraz Duke Clinical Research Institute (R.A.H., M.A.B.)
– obie instytucje w Durham, Północna Karolina,
Stany Zjednoczone

New Engl J Med 2009; 361:712-717

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (2): 34-42

Niedawne kontrowersje dotyczące tego, czy lek hipolipemizujący ezetimib wywołuje nowotwory, wskazują na konieczność pilnej oceny systemów, które wykorzystujemy do opracowywania nowych leków i urządzeń medycznych, a następnie szacowania ich bezpieczeństwa i skuteczności [1-3]. Uznaje się powszechnie, że duże, międzynarodowe badania z oceną klinicznych wyników leczenia (tzw. twardych punktów końcowych) są niezbędne w celu poznania ryzyka i korzyści związanych z nowymi metodami leczenia. Mimo że takie badania określa się mianem prostych, są one złożone pod względem organizacyjnym i wymagają znacznych nakładów pieniędzy, czasu i energii. W tym kontekście zdarzenia, które nastąpiły w związku z badaniami nad ezetimibem, stwarzają dogodną okazję do refleksji dotyczących przyszłych kierunków rozwoju badań klinicznych. W opracowaniu omówiono okoliczności, które doprowadziły do nieoczekiwanego i przedwczesnego ogłoszenia wyników badań z zastosowaniem ezetimibu (tab. 1), dotyczących bezpieczeństwa tego leku pod względem występowania nowotworów, a także przedstawiono zalecenia dotyczące przedwczesnego ujawniania danych z prób klinicznych w przyszłości (tab. 2).

Początkowa rejestracja ezetimibu

Ezetimib, który został odkryty przypadkowo w Schering-Plough Research Institute podczas poszukiwań inhibitorów acylotransferazy acylokoenzym A: cholesterol [4,5], przeszedł konwencjonalny program oceny leków hi-

polipemizujących. Przeprowadzono serię krótkoterminowych prób klinicznych, w których oceniono stosowanie ezetimibu w subpopulacjach pacjentów będących prawdopodobnymi kandydatami do tego leczenia. Badania te dotyczyły przede wszystkim zastępczego punktu końcowego, czyli zdolności leku do zmniejszania stężenia cholesterolu LDL, a nie służyły ocenie klinicznych wyników leczenia, takich jak występowanie zgonów, zawałów mięśnia sercowego i udarów mózgu. Analizując ten zastępczy punkt końcowy, badacze objęli oceną wystarczającą liczbę osób, aby uzyskać dane wskazujące na to, że ezetimib skutecznie zmniejsza stężenie cholesterolu w frakcji LDL. Taka strategia badawcza ma jednak trzy ograniczenia: po pierwsze, do większości prób klinicznych nie włączano pacjentów z grupy dużego ryzyka incydentów klinicznych, po drugie, analizy bezpieczeństwa były wystarczające tylko w odniesieniu do najbardziej ewidentnych powikłań, ponieważ liczba pacjentów była niewystarczająca, a czas obserwacji zbyt krótki, po trzecie, w badaniach przeprowadzonych przed złożeniem wniosku o dopuszczenie ezetimibu do stosowania w praktyce klinicznej wystąpiło w sumie bardzo niewiele incydentów sercowo-naczyniowych.

Podczas badań nie zaobserwowano, aby stosowanie ezetimibu, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z simwastatyną wiązało się ze wzrostem częstości poważnych działań lub zdarzeń niepożądanych. Ich profil w związku ze stosowaniem połączenia simwastatyny i ezetimibu wydawał się niemal identyczny jak w przypadku podawania simwastatyny i placebo. Sam ezetimib zmniejszał stężenie cholesterolu LDL o 18% i chociaż nie jest to zbyt duży

TABELA 1 Niedawne i trwające próby kliniczne z zastosowaniem ezetimibu***Badanie SEAS**

Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą oceniające zastosowanie ezetimibu i simwastatyny w porównaniu z placebo u 1873 osób z bezobjawową, niewielką lub umiarkowaną stenozą aortalną (196 osób uczestniczących we wcześniejszym badaniu Simvastatin in Aortic Stenosis zostało następnie włączonych do badania SEAS)

Rozpoczęcie rekrutacji: marzec 2001

Zakończenie rekrutacji: marzec 2004

Zakończenie obserwacji: lato 2008

Publikacja przedstawiająca protokół badania: Rossebø AB, Pedersen TR, Allen C, et al.: Design and baseline characteristics of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007, 99: 970-973.

Publikacja przedstawiająca główne wyniki badania: Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al.: Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008, 359: 1343-1356.

Nie stwierdzono wpływu na główny punkt końcowy (progresję stenozы aortalnej). W grupie otrzymującej ezetimib i simwastatynę zaobserwowano większą częstość występowania przypadków nowo rozpoznanych nowotworów oraz zgonów z powodu nowotworów niż w grupie kontrolnej. Niedokrwiennie incydenty sercowo-naczyniowe wystąpiły u mniejszej liczby pacjentów w grupie otrzymującej ezetimib i simwastatynę.

Badanie SHARP

Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą oceniające zastosowanie ezetimibu i simwastatyny w porównaniu z placebo u 9000 osób z przewlekłą chorobą nerek

Rozpoczęcie rekrutacji: czerwiec 2003

Zakończenie rekrutacji: 2007

Zakończenie obserwacji: 2010 (przewidywane)

Publikacja przedstawiająca protokół badania: Baigent C, Landry M: Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003, 63: 84: S207-S210.

Publikacja przedstawiająca główne wyniki badania: w przygotowaniu, po zakończeniu zbierania danych na temat punktów końcowych

Główne punkty końcowe: poważne incydenty naczyniowe (zawały mięśnia sercowego nieprowadzące do zgonu, zgony z przyczyn sercowych, nieprowadzące do zgonu lub śmiertelne udary mózgu, rewaskularyzacje) występujące do końca badania

Badanie IMPROVE-IT

Randomizowane, kontrolowane badanie z podwójnie ślełą próbą oceniające zastosowanie ezetimibu i simwastatyny w porównaniu z placebo i simwastatyną u 18 000 osób z ostrymi zespołami wieńcowymi z grupy dużego ryzyka

Rozpoczęcie rekrutacji: październik 2005

Zakończenie rekrutacji: czerwiec 2012 (przewidywane)

Obserwacja: przez co najmniej 2,5 roku i do czasu wystąpienia głównego punktu końcowego u co najmniej 5250 osób

Publikacja przedstawiająca protokół badania: Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al.: Rationale and design of IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008, 156: 826-832.

Publikacja przedstawiająca główne wyniki badania: w przygotowaniu, po zakończeniu zbierania danych na temat punktów końcowych

Główne punkty końcowe: zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawały mięśnia sercowego, hospitalizacje z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, rewaskularyzacje (po 30 dniach od randomizacji) oraz udary mózgu

*IMPROVE-IT – Examining Outcomes in Subjects with Acute Coronary Syndrome: Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin) vs Simvastatin (numer badania w rejestrze prób klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00202878); SEAS – Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (numer badania w rejestrze prób klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00092677); SHARP – Study of Heart and Renal Protection (numer badania w rejestrze prób klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00125593).

wpływ, odpowiada on efektowi potrójnej dawki statyny. Co więcej, obniżanie stężenia cholesterolu LDL było addytywne w stosunku do rezultatów podawania wszystkich statyn, a także zwiększania ich dawek. Uzyskano dane wskazujące na to, że podawanie ezetimibu wiąże się z dodatkowym zmniejszeniem stężenia białka C-reaktywnego [6], nowego biomarkera [7] uważanego za wskaźnik ryzyka niezależny od stężenia cholesterolu LDL [8]. Stwierdzono też, że stosowanie ezetimibu w połączeniu ze statyną wiąże się z niewielkim, ale wymiernym zwiększeniem stężenia cholesterolu HDL w porównaniu ze stosowaniem

wyłącznie statyny. Ze względu na tę charakterystykę leku, a także przekonanie, iż stężenie cholesterolu LDL jest zastępczym punktem końcowym o potwierdzonej wartości [9], 25 października 2002 roku ezetimib został bez trudu dopuszczony do stosowania w praktyce klinicznej przez Food and Drug Administration (FDA), która nie widziała potrzeby zwoływania przed podjęciem tej decyzji spotkania komitetu doradczego FDA, a 23 lipca 2004 roku zarejestrowano połączenie simwastatyny i ezetimibu (wprowadzone na rynek w Stanach Zjednoczonych jako preparat Vytorin).

TABELA 2 Zalecenia dotyczące prób klinicznych z oceną klinicznych wyników leczenia (twardych punktów końcowych)

- Należy utrzymać, a nawet wzmocnić wymóg nadzorowania badań przez niezależne komitety monitorowania danych i bezpieczeństwa.
- Należy podjąć długofalowe starania w celu prowadzenia głównych baz danych z prób klinicznych w instytucjach nienastawionych na zysk, których głównym celem jest działanie na rzecz wspólnego dobra, a nie zapewnianie korzyści finansowych udziałowcom; działania te muszą obejmować rozwój bardziej efektywnej infrastruktury w akademickich ośrodkach medycznych.
- Należy wprowadzić wymóg, aby wszystkie główne próby kliniczne z oceną twardych punktów końcowych miały niezależne komitety kierujące pod przewodnictwem badacza cieszącego się powszechnym uznaniem w związku z wiedzą i doświadczeniem w danej dziedzinie, a także praktycznym doświadczeniem w prowadzeniu prób klinicznych.
- Należy zreformować przepisy Komisji Papierów Wartościowych i Giełdy w odniesieniu do szczególnego przypadku, jakim są próby kliniczne, tworząc uporządkowany system ujawniania głównych wyników prób klinicznych opinii publicznej i korporacyjnym sponsorom badań naukowych, którzy są zainteresowani określonymi danymi.

Badania rozpoczęte po ukończeniu zasadniczych prób klinicznych

Kiedy w zasadniczych próbach klinicznych z użyciem ezetimibu bez trudu osiągnięto z góry założone cele dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leczenia (przy czym skuteczność oceniano na podstawie wpływu na zastępczy punkt końcowy), zaplanowano dalsze próby kliniczne z dłuższym czasem obserwacji i oceną bardziej złożonych wyników leczenia. Wśród tych badań były trzy duże próby kliniczne z oceną twardych punktów końcowych: badanie SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis, numer badania w rejestrze prób klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00092677) [10] rozpoczęte w marcu 2001 roku, badanie SHARP (Study of Heart and Renal Protection, numer badania w rejestrze prób klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00125593) [11] rozpoczęte w czerwcu 2003 roku oraz badanie IMPROVE-IT (Examining Outcomes in Subjects with Acute Coronary Syndrome: Vytorin [Ezetimibe/Simvastatin] vs Simvastatin, numer badania w rejestrze prób klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00202878) [12], które rozpoczęło się w październiku 2005 roku (tab. 1).

W badaniu SEAS [11] oceniano stosowanie połączenia simwastatyny i ezetimibu w porównaniu z placebo u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, klinicznie istotną przyczyną zgonów i inwalidztwa, dla której nie ma skutecznego leczenia zachowawczego. Badanie SEAS było więc nowatorskie, dotyczyło ważnej kwestii, a ponadto było pierwszym badaniem o wystarczającej mocy statystycznej, aby można było ocenić to potencjalne wskazanie do leczenia. Ze względu na starszy wiek badanej po-

pulacji badanie SEAS po raz pierwszy oceniało wpływ połączenia simwastatyny i ezetimibu na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych, które były drugorzędowymi punktami końcowymi. W badaniu SHARP [11] również oceniano stosowanie połączenia simwastatyny i ezetimibu w porównaniu z placebo, ale włączano do niego pacjentów z dysfunkcją nerek, wśród których w przybliżeniu u jednej trzeciej występowała schyłkowa niewydolność nerek. Rekrutację pacjentów do badania SHARP zakończono w 2007 roku, natomiast obserwacja w tej próbie klinicznej wciąż trwa, a podawanie ezetimibu i simwastatyny lub placebo będzie kontynuowane aż do wystąpienia odpowiedniej liczby punktów końcowych (co jest oczekiwane w 2010 roku).

W badaniu IMPROVE-IT [12] ocenia się stosowanie ezetimibu i simwastatyny w porównaniu z placebo i simwastatyną u pacjentów po niedawno przeżytym ostrym zespole wieńcowym. W tym badaniu leczenie rozpoczyna się wkrótce po wystąpieniu incydentu wieńcowego i kontynuuje przez co najmniej 2,5 roku w celu oceny zarówno krótko-, jak i długoterminowych wyników leczenia. W przeciwieństwie do badań SEAS i SHARP w badaniu IMPROVE-IT ocenia się stosowanie ezetimibu w porównaniu z placebo u pacjentów z bardzo małym stężeniem cholesterolu LDL, a simwastatyna jest stosowana w obu grupach badania, ponieważ uznano, że grupa kontrolna placebo u takich pacjentów byłaby nieetyczna. W zgodzie z obecnymi wytycznymi do próby klinicznej włączani są tylko ci chorzy, u których możliwe jest uzyskanie stężenia cholesterolu LDL mniejszego niż 70 mg/dl (1,8 mmol/l), a mediana docelowego stężenia cholesterolu LDL wynosi 52 mg/dl (1,3 mmol/l) w grupie eksperymentalnej oraz 66 mg/dl (1,7 mmol/l) w grupie kontrolnej. Do badania IMPROVE-IT włączono dotychczas ponad 14 000 z przewidywanej łącznej liczby 18 000 pacjentów.

Wszystkie trzy próby kliniczne mają międzynarodowe komitety kierujące oraz niezależne komitety monitorowania danych i bezpieczeństwa. W żadnej z nich ani sponsorzy, ani nikt inny poza komitetem monitorowania danych i bezpieczeństwa nie ma dostępu do niezaślepionych danych z badania. Nadzór nad prowadzeniem tych prób klinicznych sprawuje ponad 200 czołowych naukowców z ośrodków akademickich oraz 50 krajowych agencji rejestrujących leki, a także tysiące komisji etycznych w poszczególnych ośrodkach badawczych.

Ujawnienie wyników badania SEAS

Kiedy w badaniach SHARP i IMPROVE-IT trwały jeszcze fazy rekrutacji i obserwacji, badanie SEAS stało się pierwszą ukończoną dużą próbą kliniczną, w której oceniano kliniczne wyniki leczenia ezetimibem. Analizę danych zaplanowano na lato 2008 roku, a przedstawienie wstępnych wyników badania na listopad 2008 podczas dorocznej konferencji American Heart Association. Kiedy jednak ujawniono przypisanie pacjentów do grup leczenia, nie stwierdzono wpływu ocenianego leczenia na główny punkt końcowy. Natomiast ocena danych na temat

zdarzeń niepożądanych w tej próbie klinicznej ujawniła nierównowagę liczby nowo rozpoznanych przypadków nowotworów oraz zgonów z powodu nowotworu między grupą otrzymującą ezetimib i simwastatinę a grupą kontrolną na niekorzyść tej pierwszej. Mimo iż żadna z zastosowanych metod statystycznych nie wykazała istotności różnic między grupami, sygnały odnoszące się do bezpieczeństwa leczenia nie muszą być istotne statystycznie w konwencjonalnych analizach, aby zasługiwać na uwagę społeczeństwa i dalszą ocenę.

Sponsorzy badania SEAS podali kilka powodów, dla których zdecydowano się na ogłoszenie tych danych po ujawnieniu przypisania pacjentów do grup leczenia, zamiast zaczekać na planowaną prezentację naukową i publikację wyników w recenzowanych czasopismach fachowych. Po pierwsze, ze względu na niedawne żarliwe apele o większą przejrzystość w próbach klinicznych finansowanych przez przemysł uznano, że niezwłoczne ogłoszenie wyników będzie właśnie takim rodzajem otwartości, jakiej żądają krytycy przemysłu. Po drugie, niektórzy uważali, że zaalarmowanie lekarzy i pacjentów ułatwi im podejmowanie bardziej świadomych decyzji, ponieważ ezetimib był już dostępny na rynku, a jego zastosowanie w praktyce klinicznej stało się znaczne. Uzyskane wyniki stanowiły wreszcie „materialne” informacje mające znaczenie dla udziałowców firm Merck i Schering-Plough. Można argumentować, że utrzymywanie tych informacji w tajemnicy łamałoby przepisy Komisji Papierów Wartościowych i Giełdy (Securities and Exchange Commission, SEC) dotyczących firm będących przedmiotem obrotu publicznego, dlatego też konferencję prasową zaplanowano wcześniej niż regularną konferencję dla inwestorów.

Ponadto sponsorzy doszli do wniosku, że powinni przedstawić globalnym instytucjom rejestrującym leki zarówno wyniki badania SEAS, jak i wyniki analiz etapowych badań SHARP i IMPROVE-IT odnoszące się do nowotworów. Ponieważ sponsorzy nie mieli dostępu do baz danych ani też prawa wglądu w wyniki trwających prób klinicznych, przekazanie takich informacji wymagało przygotowania raportów, które mogłyby zostać przesłane do instytucji rejestrujących leki przez badaczy z ośrodków akademickich kierujących tymi dwoma próbami klinicznymi.

W tym momencie badacze kierujący badaniami SHARP i IMPROVE-IT stanęli przed dylematem. Po pierwsze, kiedy poznali wyniki badania SEAS, byli zobligowani poinformować o tym własne komitety monitorowania danych i bezpieczeństwa oraz zwrócić się do nich z prośbą o ocenę, czy te zewnętrzne informacje w połączeniu z poufnymi informacjami z wewnętrznych analiz w każdej z tych prób klinicznych powinny wpłynąć na sposób prowadzenia badań. Po drugie, musieli zdecydować, czy należy ujawnić jakiegokolwiek dalsze informacje badaczom oraz pacjentom uczestniczącym w badaniu (a więc opinii publicznej).

Pierwsza kwestia została szybko rozwiązana: oba komitety monitorowania danych i bezpieczeństwa przeanalizowały dostępne dane (do których nie mieli dostępu badacze) i doszły do wniosku, że próby kliniczne powin-

ny być kontynuowane bez zmian, chociaż komitet monitorowania danych i bezpieczeństwa w badaniu IMPROVE-IT postanowił zwiększyć nadzór nad incydentami związanymi z nowotworami. Druga kwestia była znacznie bardziej złożona i wymagała wielu dyskusji z udziałem głównych badaczy oraz komitetów monitorowania danych i bezpieczeństwa. Były one wyważone i obejmowały silne argumenty zarówno za, jak i przeciwko ujawnieniu określonych wyników [2]. Obecny system oceny wyników prób klinicznych opiera się na utrzymywaniu pewnej równowagi, którą uzyskuje się częściowo poprzez ochronę badaczy i uczestników badania przed uleganiem wpływowi możliwych losowych fluktuacji danych uzyskiwanych w analizach pośrednich. System ten dobrze służy społeczeństwu [13]. Przekonującym argumentem za ujawnieniem danych było jednak to, że w związku z zaplanowaną konferencją prasową dotyczącą badania SEAS badacze i uczestnicy trwających prób klinicznych uzyskają dostęp do szczegółowego podsumowania sygnału dotyczącego ryzyka nowotworów, ale to ujawnienie mogłoby zostać zrównoważone jedynie przez ogólne zalecenie komitetów monitorowania danych i bezpieczeństwa, aby pomimo ryzyka kontynuować badania. Ponadto, z perspektywy zdrowia publicznego, ujawnienie jednostronnego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa leczenia, nawet jeżeli odzwierciedlałby on tylko losową zmienność danych, mogłoby doprowadzić do niefortunnego w skutkach przerwania leczenia hipolipemizującego przez pacjentów nieuczestniczących w tych próbach klinicznych.

W rezultacie badacze postanowili połączyć dane na temat nowotworów z badań SHARP i IMPROVE-IT, udostępniając obie bazy danych niezależnym statystykom mającym duże doświadczenie w badaniach dotyczących zarówno nowotworów, jak i chorób układu krążenia. Przeprowadzili oni analizy i całkowicie niezależnie od sponsorów przygotowali raport, który został przedstawiony głównym badaczom, sponsorom i instytucjom rejestrującym leki. Wyniki analizy ogłoszono podczas tej samej konferencji prasowej, na której omówiono wyniki badania SEAS. Połączenie sprawozdań pozwoliło w praktyce wykluczyć wzrost zapadalności na nowotwory w związku z leczeniem ezetimibem, chociaż rzeczywiście stwierdzono pewien wzrost liczby zgonów z powodu nowotworów, który z różnych przyczyn wydaje się bardzo mało prawdopodobny [3]. Te wyniki [3] zostały opublikowane razem z wynikami badania SEAS [1] w *New England Journal of Medicine*, a jednocześnie zostały szczegółowo przedstawione na kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Sponsorzy badania nie widzieli manuskryptu aż do jego przyjęcia do publikacji i wciąż nie mają dostępu do baz danych w obu próbach klinicznych.

Omówienie

Biorąc pod uwagę wyżej przedstawione przykłady, uważamy, że próby kliniczne, w których ocenia się twarde punk-

ty końcowe, a także inne badania, które prawdopodobnie wywrą znaczny wpływ na praktykę kliniczną, wymagają jak najszybszego uwzględnienia czterech elementów (tab. 2).

Po pierwsze, należy utrzymać, a nawet wzmocnić wymóg nadzorowania badań przez niezależne komitety monitorowania danych i bezpieczeństwa. Aby jednak to zalecenie miało praktyczne znaczenie, ośrodki akademickie muszą w większym stopniu wspierać edukację w zakresie biostatystyki i badań klinicznych, ponieważ obecnie występuje niebezpieczny niedobór personelu akademickiego, który byłby odpowiednio wyszkolony w zakresie metod ilościowych. Istnieje ponadto potrzeba szkolenia w zakresie metod wykorzystywanych przez komitety monitorowania danych i bezpieczeństwa, a także rozwiązywania złożonych problemów pojawiających się w próbach klinicznych, aby można było szybko przygotować większą grupę wykwalifikowanych osób dysponujących szeroką wiedzą w zakresie kwestii etycznych, metod ilościowych, aspektów klinicznych oraz rejestracji nowych leków, które będą mogły być członkami takich komitetów. Obawiamy się, że National Institutes of Health (NIH) oraz akademickie ośrodki medyczne uzyskujące granty z tej instytucji nie koncentrują się w dostatecznym stopniu na wypełnieniu tej znacznej luki.

Po drugie, należy podjąć długofalowe starania w celu prowadzenia głównych baz danych z prób klinicznych w instytucjach nienastawionych na zysk, których głównym celem jest działanie na rzecz wspólnego dobra, a nie zapewnianie korzyści finansowych udziałowcom. Zdajemy sobie sprawę z tego, że każdy, kto jest opłacany w celu realizacji złożonych zadań związanych z prowadzeniem, analizą i interpretacją baz danych z prób klinicznych, popada w nieodłączny konflikt interesów. Mimo że akademickie ośrodki medyczne nie są wyjątkiem od tej reguły, ich status zakłada nienastawienie na zysk i są one systematycznie kontrolowane, by zapewnić, że ich działania są zgodne z misją w społeczeństwie. Jest to sytuacja zupełnie inna od tej, w której znajdują się firmy nastawione na zysk, gdyż w tym drugim przypadku bezpośrednie reperkusje finansowe prób klinicznych z oceną twardych punktów końcowych mogą stwarzać odmiennie i jeszcze silniejsze konflikty interesów, kiedy uzyskane wyniki są sprzeczne z interesami korporacyjnymi. Uzyskanie niezafałszowanego i pełnego obrazu wyników może być problematyczne, jeżeli stawką są osobiste dochody, możliwości awansu czy poczucie komfortu pracownika firmy.

Dobrze rozumiemy również złożoność nakładania tych obowiązków wyłącznie na sektor instytucji nienastawionych na zysk. W przemyśle produktów medycznych oraz w nastawionych na zysk organizacjach prowadzących badania kliniczne pracuje wielu doskonałych administratorów danych i biostatystyków. Ponadto zarówno NIH, jak i większość instytucji akademickich, skoncentrowanych głównie na naukach podstawowych, nie zapewnia odpowiedniego wsparcia w zakresie szkolenia i utrzymywania ogólnokrajowej infrastruktury badań klinicznych. To doprowadziło z kolei do poważnego niedoboru odpowiednich ośrodków koordynujących badania

kliniczne, dysponujących wyszkolonym personelem zarządzającym i administrującym badaniami klinicznymi, a także biostatystykami, którzy mogliby wziąć na siebie te obowiązki. Ponieważ to zalecenie nie może zostać szybko zrealizowane, należy wzmocnić przepisy dotyczące przejrzystości danych z badań naukowych, by uniemożliwić przeprowadzanie utajnionych eksperymentów na ludziach, a także zwiększyć zaufanie społeczeństwa w dokładność i rzetelność oceny wyników badań. Krokiem naprzód są niedawne zmiany legislacyjne [14] dotyczące kompetencji rejestru ClinicalTrials.gov [15], wprowadzające w wielu przypadkach wymóg zgłaszania wyników badań do tego rejestru, który w przeszłości był jedynie dobrowolnym zestawieniem prób klinicznych. Dzięki udostępnianiu nieokrojonych baz danych niezależnym statystykom, których główne zobowiązania to realizacja zleceń komitetów prowadzących próby kliniczne oraz działanie na rzecz dobra publicznego, możemy mieć pewność, że autorzy będą rzeczywiście odpowiedzialni za swoje publikacje.

Zdaniem autorów opracowania prowadzenie baz danych z prób klinicznych w instytucjach nienastawionych na zysk nie oznacza, że sponsorzy prób klinicznych powinni być pozbawieni dostępu do danych z badań. Usprawniony system wzajemnej kontroli mógłby obejmować udział niezależnych administratorów danych i statystyków w pracach komitetów monitorowania danych i bezpieczeństwa, a także przeprowadzanie niezależnych analiz oraz prowadzenie baz danych z kluczowych analiz w celu późniejszej publikacji wyników. Jest całkowicie uzasadnione, aby sponsor i ośrodek koordynujący dane wspólnie sprawowali nadzór nad bazą danych podczas próby klinicznej, przeprowadzając synchronizację i kontrolę jakości zaślepionej bazy danych, zanim obie strony dokonają jej jednoczesnego zamknięcia i ujawnienia przypisania pacjentów do grup leczenia. Jednocześnie konieczne jest potwierdzenie wiarygodności rezultatów badania poprzez wygenerowanie z góry zaplanowanych wyników, w tym tych dotyczących pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych. Wspólny system pozwalałby zachować sponsorowi możliwość reagowania na zobowiązania prawne związane z koniecznością informowania globalnych instytucji rejestrujących leki, a także realizacji obowiązków korporacyjnych, polegających na dostarczaniu w odpowiednim czasie dokładnych informacji udziałowcom.

Po trzecie, wszystkie główne próby kliniczne z oceną twardych punktów końcowych powinny mieć niezależne komitety kierujące pod przewodnictwem badacza cieszącego się powszechnym uznaniem w związku z wiedzą i doświadczeniem w danej dziedzinie, a także praktycznym doświadczeniem w prowadzeniu takich prób. Komitety powinny składać się w większości z osób niezatrudnionych w przemyśle i z komitetem wykonawczym powinny mieć niezależny dostęp do bazy danych w momencie zakończenia próby klinicznej. Co więcej, manuskrypt opisujący główne wyniki powinien zostać złożony do publikacji w odpowiednim recenzowanym czasopiśmie naukowym. Ponieważ opublikowanie „negatywnych” wy-

ników próby klinicznej może być trudne, w przypadku niemożności znalezienia recenzowanego czasopisma manuskrypt powinien zostać złożony w archiwum stworzonym w ramach rejestru ClinicalTrials.gov.

Po czwarte, należy zreformować przepisy SEC, uznając, że próby kliniczne z oceną twardych punktów końcowych są szczególnym przypadkiem wymagającym szczególnych rozstrzygnięć. W niedawnym komentarzu redakcyjnym Taylor i Nissen [16] uskarżają się na rolę, jaką odegrała SEC w publicznym ujawnianiu wyników prób klinicznych. Mimo że większość lekarzy ma w tej dziedzinie niewielką wiedzę, prawne zobowiązania firm będących przedmiotem obrotu publicznego mogą decydować o tym, w jaki sposób ujawnia się wyniki badań. Obecne przepisy prawne zasadniczo stanowią, że jeżeli pracownicy firmy będącej przedmiotem obrotu publicznego wchodzi w posiadanie informacji, które mogą spowodować, że zwykły człowiek zmieni pogląd na temat wartości akcji firmy, są zobowiązani niezwłocznie je ujawnić.

Oczywistym rozwiązaniem byłoby stworzenie takich struktur w ramach prób klinicznych, które ułatwiałyby analizę baz danych bez powiadamiania pracowników firmy w sposób prowadzący do niepełnego i przedwczesnego ujawnienia danych. Co jednak zrozumiałe, firmy, które finansują badania, chcą móc przygotować się wewnętrznie na ogłoszenie wyników, a więc takie rozwiązanie będzie wymagało przyjęcia standardów spełniających publiczną potrzebę przejrzystości, kliniczną i naukową potrzebę odpowiedniego zakomunikowania wyników badania, a także potrzebę sponsorów, aby dysponować rozsądnym czasem na przygotowanie się w zorganizowany sposób na ogłoszenie wyników. Inną możliwością jest specjalna regulacja prawna dopuszczająca rozsądny okres wewnętrznej analizy danych uzyskanych w próbie klinicznej w zamian za szybką i pełną publiczną prezentację wyników.

Ezetimib umiarkowanie zmniejsza stężenie cholesterolu LDL, nie wywołując żadnych znanych poważnych działań niepożądanych, jeżeli chodzi o objawy kliniczne. Trudną decyzję o ujawnieniu danych na temat zapadalności na nowotwory i umieralności w trwających próbach klinicznych z użyciem ezetimibu podjęto głównie ze względu na mające nastąpić wczesne ujawnienie danych z badania SEAS, do którego przynajmniej częściowo skłoniły obowiązujące regulacje prawne SEC. Potrzebne jest systematyczne reformowanie sposobu prowadzenia i monitorowania prób klinicznych w celu zmniejszenia ryzyka nieodpowiednich wpływów: należy stworzyć system, który ograniczy i zrównoważy konflikty interesów poprzez wzajemną kontrolę oraz będzie dostarczał społeczności naukowej dokładnych, dających się zweryfikować wyników, zapewniając w ten sposób udziałowcom firm, decydentom i opinii publicznej dostęp do informacji, które są wiarygodne, dokładne i ujawniane w odpowiednim momencie.

Pełne informacje na temat powiązań finansowych dr Califfa i dr Harringtona są dostępne na stronie internetowej Duke Clinical Research Institute pod adresem <http://dcricri.org/research/coi.jsp>. Dr Blazing otrzymywał honoraria za wykłady lub konsultacje od firm Merck i Pfizer, a także jest głównym badaczem w badaniu finansowanym z grantu firmy Schering-Plough, które jest administrowane przez Duke Clinical Research Institute. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

From The New England Journal of Medicine 2009; 361: 712-717. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2009, 2010 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

1. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343-1356.
2. Fleming TR. Identifying and addressing safety signals in clinical trials. *N Engl J Med* 2008; 359: 1400-1402.
3. Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008; 359: 1357-1366.
4. Meng CQ. Ezetimibe (Schering-Plough). *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2: 389-392.
5. Clader JW. The discovery of ezetimibe: a view from outside the receptor. *J Med Chem* 2004; 47: 1-9.
6. Sager PT, Melani L, Lipka L, et al. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1414-1418.
7. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med* 2008; 264: 295-314.
8. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175-1182.
9. Division of Metabolic and Endocrine Drug Products, Food and Drug Administration. Guidelines for the clinical evaluation of lipid-altering agents in adults and children. Center for Drug Evaluation and Research, September 1990. (Accessed July 23, 2009, at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071586.pdf>.)
10. Rossebø AB, Pedersen TR, Allen C, et al. Design and baseline characteristics of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007; 99: 970-973.
11. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S207-S210.
12. ClinicalTrials.gov registry Web site. IMPROVE-IT: examining outcomes in subjects with acute coronary syndrome: Vytorin (ezetimibe/simvastatin) vs simvastatin (Study P04103). ClinicalTrials.gov identifier: NCT00202878. (Accessed July 23, 2009, at <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00202878?term=IMPROVE-IT&rank=1>.)
13. DeMets DL, Fleming TR, Rockhold F, et al. Liability issues for data monitoring committee members. *Clin Trials* 2004; 1: 525-531.
14. Public Law 110-85. FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA). (Accessed July 23, 2009, at http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110_cong_public_laws&docid=f:publ085.110.pdf.)
15. Wood AJ. Progress and deficiencies in the registration of clinical trials. *N Engl J Med* 2009; 360: 824-830.
16. Taylor AJ, Nissen SE. Preliminary observations from preliminary trial results: have we finally had enough? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1: 54-7.



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Barbara Cybulska
Instytut Żywności i Żywienia,
Warszawa

W JAKICH OKOLICZNOŚCIACH MOŻNA UJAWNIĆ PRZED CZASEM WYNIKI PRÓBY KLINICZNEJ?

Niełatwo komentować artykuł, który nie wiąże się bezpośrednio z wynikami próby klinicznej, ale dotyczy rozważań na temat słuszności przedwczesnego ujawnienia danych związanych z bezpieczeństwem terapii z trwających badań. Są to próby kliniczne pod akronimami IMPROVE-IT i SHARP, w których stosuje się terapię skojarzoną ezetimibem i simwastatyną. Ujawnienie nastąpiło wbrew dotychczasowym regulacjom dotyczącym prowadzenia badań klinicznych leków. Przyczyną była obserwacja większej częstości nowotworów w zakończonym badaniu pod akronimem SEAS u pacjentów przyjmujących ezetimib w połączeniu z simwastatyną w porównaniu z przyjmującymi placebo [1]. Jakkolwiek różnice są nieistotne statystycznie, to jednak mogły budzić niepokój. W tej sytuacji główni badacze IMPROVE-IT i SHARP wystąpili do komitetów monitorujących bezpieczeństwo o zgodę na odsłepienie danych na temat występowania nowotworów i uzyskali ją.

Wątpliwości dotyczą ezetimibu, ponieważ liczne badania ze statynami w monoterapii, prowadzone od co najmniej 15 lat, nie wykazały większej liczby nowotworów u pacjentów przyjmujących te leki niż w grupach placebo [2]. Ezetimib jest stosunkowo nowym lekiem hipolipemizującym, zarejestrowanym przez FDA w 2002 roku. Działa pod tym względem słabiej niż statyny, ponieważ stosowany w jednej dawce 10 mg/24 h zmniejsza stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) o około 17% [3]. Dlatego związane z nim nadzieje dotyczyły zastosowania w terapii skojarzonej ze statyną. Dodanie ezetimibu do statyny w każdej dawce powoduje dodatkowy spadek LDL-C o 15-20% u pacjentów z hipercholesterolemią [3]. Wobec zaleceń osiągania coraz mniejszych stężeń LDL-C u pacjentów z dużym i bardzo dużym ryzykiem (<2,0 mmol/l lub <1,8 mmol/l) [4,5] ten rodzaj terapii skojarzonej pozwala na ponad 90% pacjentów uzyskać cele terapeutyczne. Problem jednak w tym, czy takie leczenie przynosi korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, czy powoduje zahamowanie progresji miażdżycy i czy jest bezpieczne. W przypadku ezetimibu najważniejsze badanie, pod akronimem IMPROVE-IT, jest dopiero w fazie randomizacji, której zakończenie przewiduje się na rok 2012. W badaniu tym ma uczestniczyć 18 000 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. W czasie przynajmniej 2,5-letniej obserwacji porównane zostaną efekty kliniczne dwóch modeli terapii hipolipemizującej, tj. przyjmowania ezetimibu z sim-

wastatyną i przyjmowania wyłącznie simwastatyny (punkt końcowy: łączne zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, zabieg rewaskularyzacyjny >30 dni od randomizacji, udar mózgu).

Drugie badanie w toku to SHARP. Ocenia się w nim wpływ 3-letniego leczenia ezetimibem z simwastatyną w porównaniu z placebo na epizody sercowo-naczyniowe (zawał serca nieprowadzący do zgonu lub zgon z przyczyn sercowych, udar prowadzący lub nieprowadzący do zgonu lub rewaskularyzacja) u 9000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Jak z tego wynika, w obu badaniach duża liczba pacjentów jest lub ma być leczona ezetimibem przez kilka lat. Ponadto lek ten jest już od kilku lat stosowany, głównie w połączeniu ze statyną, u wielu ludzi, w ramach standardowej praktyki lekarskiej w krajach, które go zarejestrowały. W związku z tym i z obserwacją częstszego występowania nowotworów w badaniu SEAS u przyjmujących ezetimib słuszne było, przede wszystkim z powodów etycznych, odsłepienie dotychczasowych danych na ten temat w dwóch obecnie prowadzonych dużych badaniach i podanie ich do publicznej wiadomości. Należy podkreślić, że nie potwierdziła się niekorzystna obserwacja z próby klinicznej SEAS, czyli pacjenci przyjmujący ezetimib nie byli narażeni z tego powodu na częste występowanie nowotworów [6]. Oczywiście jest, że gdyby nowotworów u przyjmujących ezetimib było więcej w porównaniu z grupami kontrolnymi zarówno IMPROVE-IT, jak i SHARP należałoby przerwać, z niekorzystnymi implikacjami również dla stosowania tego leku w dotychczasowej praktyce lekarskiej. Ponieważ nie stwierdzono większej liczby nowotworów w dwóch toczących się badaniach z ezetimibem, komitety monitorujące bezpieczeństwo zaleciły ich kontynuowanie, z naciskiem na monitorowanie występowania nowotworów.

Dane dotyczące występowania nowotworów w IMPROVE-IT i SHARP oraz wyniki SEAS zostały opublikowane w tym samym numerze *New England Journal of Medicine* oraz zaprezentowane na tej samej sesji na kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2008 roku w Monachium.

Wszystkie trzy badania mają międzynarodowe komitety sterujące i niezależne komitety monitorujące wyniki i bezpieczeństwo. Warto wiedzieć, że zgodnie z obowiązującymi regulacjami sponsorzy nie mają dostępu do danych na ten temat. Autorzy komentowanego artykułu, poza rozważaniem okoliczności przedwczesnego ujawnienia danych na temat nowotworów w próbach IMPROVE-IT

i SHARP, przedstawiają także zalecenia na przyszłość. Dotyczą one między innymi regulacji w zakresie wzmocnienia wymogów nadzorowania wyników klinicznych i bezpieczeństwa terapii, podjęcia długofalowych wysiłków w celu prowadzenia bazy danych z prób klinicznych w instytucjach nienastawionych na zysk, a na rzecz wspólnego dobra, ustanowienia niezależnych komitetów sterujących pod kierunkiem doświadczonego w prowadzeniu badań eksperta, zreformowania przepisów Komisji Papierów Wartościowych i Giełdy, z uwzględnieniem specjalnych wymagań dla prób klinicznych. W tym celu należy ustanowić specjalny system publicznego ujawniania wyników badań, z włączeniem sponsorów.

Tymczasem ezetimib pozostaje lekiem, który można stosować w połączeniu ze statyną, jeśli w wyniku monoterapii statyną pacjent nie osiąga docelowego stężenia LDL-C, co w szczególności odnosi się do ciężkiej hipercholesterolemii. Lek ten nadal czeka na udowodnienie ewentualnych właściwości kardioprotekcyjnych w badaniach klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al.: Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008, 359: 1343-1356.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.: Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: a prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005, 366: 1267-1278.
3. Dembowski E, Davidson MH: Statin and ezetimibe combination therapy in cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabet. Obes* 2009, 16: 183-188.
4. Grundy SM, Cleeman J, Merz CN, et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004, 110: 227-239.
5. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Forth Joint Task Force of European of Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Cardiovasc Prev Rehabil* 2007, 14 (supl. 2): S1-S113.
6. Peto R, Emberson J, Londray M, et al.: Analysis of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008, 359: 1357-1366.



Komentarz

*prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
lek. Marcin Michalak
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego*

EZETIMIB – BEZPIECZEŃSTWO A PRAKTYKA STOSOWANIA W POLSCE

Artykuł Roberta M. Califfa i wsp. opublikowany na łamach *New England Journal of Medicine*, dotyczący przedwczesnego ujawnienia wyników badań z zastosowaniem ezetimibu, wydaje się istotny zarówno dla lekarzy praktyków, jak i dla osób zajmujących się zawodowo kwestiami planowania, wykonywania i nadzoru nad wielośrodkowymi badaniami klinicznymi, przeprowadzanymi zgodnie z filozofią medycyny opartej na dowodach naukowych (evidence-based medicine, EBM).

Ci pierwsi mogą czuć się spokojnie, ponieważ nie ma obecnie wiarygodnych przesłanek, aby uważać, że stosowanie ezetimibu może zwiększać ryzyko choroby nowotworowej. Ci drudzy, co bardziej pouczające w tej historii, powinni jeszcze raz przemyśleć zasady wyciągania wniosków na podstawie wielośrodkowych badań klinicznych zgodnych z EBM.

Opisany przypadek weryfikacji niepokojących danych z badania SEAS poprzez podglądanie jeszcze nieukończonych programów klinicznych SHARP

i IMPROVE-IT jest niezwykle interesujący, ponieważ naruszał, jak piszą autorzy, tradycyjną „równowagę, którą uzyskuje się częściowo poprzez ochronę badaczy i uczestników badania przed nadmiernym uleganiem wpływowi możliwych losowych fluktuacji danych uzyskiwanych w analizach pośrednich”. Dane na temat nowotworów z badania SEAS, połączone z danymi badań SHARP i IMPROVE-IT, pozwoliły praktycznie wykluczyć wzrost zapadalności na nowotwory w związku z leczeniem ezetimibem. Sama procedura ujawnienia tych danych przed zakończeniem badań klinicznych wzbudziła jednak wiele kontrowersji, czego świadectwem jest publikowany artykuł. Problemy, którymi żyją przy okazji tej sprawy Amerykanie, mogą się wydać polskiemu czytelnikowi dość odległe (jak chociażby postulat reformy przepisów Komisji Papierów Wartościowych i Giełdy w odniesieniu do firm farmaceutycznych – sponsorów badań klinicznych). Niemniej jednak warto znać te zagadnienia i toczące się dyskusje. Kontrowersje wpływały bowiem w sposób wysoce nieuzasadniony na postrzeganie leku, a warto oddzielić wyjaśnioną na

obecnym etapie kwestię bezpieczeństwa terapii ezetimibem od wydarzeń, które nastąpiły po ogłoszeniu wstępnej informacji o nieco większej liczbie nowotworów w grupie leczonej ezetimibem w badaniu SEAS.

Dla polskiego lekarza o wiele bardziej interesująca na początku 2010 roku byłaby próba odpowiedzi na pytanie: jak wygląda praktyka stosowania tego leku w Polsce?

Do odpowiedzi na nie przybliżają nas nieopublikowane dotychczas wyniki badania przeprowadzonego przez profesjonalną agencję oceny technologii medycznych na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego za sprzedaż ezetimibu (Eztrol®) w Polsce. Badanie to nadzorowane było merytorycznie przez ośrodek, w którym pracujemy. Miało charakter retrospektywny i ankietowy. Do wypełnienia ankiety dotyczącej leczenia hipercholesterolemii zaproszono 130 doświadczonych lekarzy kardiologów przyjmujących pacjentów w ramach lecznictwa otwartego, z których każdy miał pod opieką co najmniej 80 pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej w miesiącu. Zarejestrowano łącznie 1924 wizyty, w czasie których dokonano przynajmniej jednej modyfikacji dotychczasowej terapii hipolipemizującej, np. zmieniono dawkę leku hipolipemizującego, zastosowano nowy lek lub odstawiono stary. W oparciu o powyższe kryteria włączenia wyselekcjonowano grupę pacjentów, u których nie osiągnięto zadowalającej kontroli parametrów lipidowych lub konieczna była zmiana leczenia z powodu nietolerancji leków lub wystąpienia działań niepożądanych. Badana populacja (średnia wieku 63 lata) składała się w większości z pacjentów wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, obciążonych licznymi czynnikami ryzyka (m.in. nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą) oraz chorobami współistniejącymi.

Częstość stosowania ezetimibu w badanej populacji przed i po modyfikacji terapii hipolipemizującej wynosiła odpowiednio 0,8 i 16,2%. Średnie stężenie cholesterolu LDL u pacjentów, u których rozpoczęto terapię ezetimibem, wynosiło 171,5 mg/dl i było znacznie wyższe niż średnie stężenie cholesterolu LDL w całej

badanej populacji (140 mg/dl). W momencie włączenia ezetimibu stężenie cholesterolu LDL >130 mg/dl stwierdzono u 80% pacjentów. Jako najczęstszy powód zastosowania ezetimibu lekarze wskazywali nieosiągnięcie oczekiwanego efektu terapeutycznego, co dotyczyło 91% chorych. Inne częstsze przyczyny to: zła tolerancja uprzednio zalecanego leczenia (12%), działania niepożądane (11%) oraz obawa przed nimi (11%).

Ezetimib łączony był głównie ze statyną (84% pacjentów), znacznie rzadziej – ze statyną i fibratem (5%) lub tylko z fibratem (1%). Pozostała grupa – 10% pacjentów – przyjmowała ezetimib w monoterapii. Statynami, do których najczęściej dołączano ezetimib, były – najpopularniejsze w Polsce – simwastatyna i atorwastatyna. Były one podawane odpowiednio 48 i 41% pacjentom. Co zwracało uwagę, w większości przypadków potencjał hipolipemizujący statyn nie był optymalnie wykorzystywany, co wynikało ze zbyt małych dawek leku. Najczęściej wybierana w terapii skojarzonej dawka simwastatyny wynosiła 20 mg/24 h (42% pacjentów) oraz 40 mg/24 h (38% pacjentów). Podobnie przedstawiało się dawkowanie atorwastatyny – 35% pacjentów przyjmowało preparat w dawce 20 mg/24 h, natomiast 56% pacjentów w dawce 40 mg/24 h. W grupie chorych otrzymujących simwastatynę, u których rozpoczęto terapię ezetimibem, w większości przypadków nie zmieniano dawki statyny (56% badanych) lub ją zwiększano (26% badanych). W przypadku atorwastatyny dawkę początkową utrzymano u 33% pacjentów, u 16% – zmniejszono, natomiast u 12% – zwiększono. U 38% pacjentów atorwastatyna zastąpiła inną statynę.

Wydaje się zatem, że polscy lekarze stosują ezetimib niezbyt często, przestrzegają zasad określonych w przepisach o refundacji leku (choć można z nimi merytorycznie się nie zgadzać i polemizować z przyjętym progiem cholesterolu LDL >130 mg/dl), łączą go przede wszystkim ze statyną, sięgają po niego wtedy, gdy nie osiągnęli zakładanych celów terapeutycznych. Zdaniem autorów komentarza, na obecnym etapie wiedzy lek jest potrzebny, można go uznać za bezpieczny, a polscy lekarze stosują go ostrożnie.