

Będziemy wdzięczni autorowi za ustosunkowanie się (w formie komentarza na stronie artykułu) do poważnych problemów związanych z artykułem, o których pisaliśmy wcześniej. Niestety z zaniepokojeniem przeczytaliśmy, że żaden ze zidentyfikowanych przez nas problemów nie został odpowiednio rozwiązany. W rzeczywistości jesteśmy jeszcze bardziej zaniepokojeni faktem, że odpowiedź rodzi dalsze pytania dotyczące wiarygodności artykułu.

W odpowiedzi autora (zwanej dalej „odpowiedzią”) przyznano, że liczebność próby w badaniu była „niewielka”. To mało powiedziane; jak wykazaliśmy na podstawie tych samych danych NHIS, co w badaniu Alzahrani, w grupie stosującej e-papierosy wystąpiło tylko $n=12$ zawałów mięśnia sercowego. Oznaczało to, że analizy Alzahraniego były wyjątkowo niestabilne. W odpowiedzi przytacza się dwa badania dotyczące wiarygodności kwestionariuszy samoopisowych, jedno przeprowadzone w Szwecji i drugie w Minnesocie. Niestety, całkowicie mija się to z sednem sprawy; nasza ponowna analiza danych NHIS wykazała, że usunięcie zaledwie $n=2$ uczestników z grupy e-papierosów może zmienić szacunkowy iloraz szans w analizie Alzahraniego o $>30\%$ i zmienić istotność statystyczną na nieistotną. Tak więc, chociaż prawdą jest, że kwestionariusze samoopisowe mogą ogólnie charakteryzować się wysoką wiarygodnością przy niezwykle ograniczonej próbie wynoszącej zaledwie $n=12$ zawałów mięśnia sercowego w badaniu Alzahrani, to nawet wysoka rzetelność przy zaledwie $n=2$ błędach odwraca cały wniosek dotyczący badania. Oznacza to, że analizy Alzahraniego są niewiarygodne i zasadniczo reprezentują szum w danych wzmocniony przez nieodpowiedni model. Zaskakujące jest, że w oryginalnym artykule nie wspomniano o tych faktach.

W odpowiedzi błędnie zinterpretowano nasze ilustracyjne użycie nieskorygowanego modelu. W żadnym momencie nie twierdziliśmy, że nieskorygowany model jest właściwy do badania związku między używaniem e-papierosów a zawałem mięśnia sercowego; wykorzystano go do wykazania niestabilności modelu Alzahraniego, którego korekty powodują, że iloraz szans znacznie się różni ze względu na ograniczoną wielkość próby w analizie Alzahraniego (patrz wyżej).

Co najważniejsze, w odpowiedzi przyznano również, że analiza uwzględnia zawały serca, które miały miejsce przed użyciem e-papierosów. Już samo to ustępstwo budzi poważne wątpliwości co do ustaleń, a co ważniejsze, co do wniosku mówiącego o „ryzyku” rozwoju zawału mięśnia sercowego. To, że inne czasopisma opublikowały podobne analizy przekrojowe, nie jest istotne, ponieważ i one dotyczą dokładnie tych samych problemów, które zarysowaliśmy; to, że inni popełnili te same błędy, nie rozwiązuje problemu; fakt, że kwestia ta została odnotowana w artykule jako ograniczenie, również nie rozwiązuje problemu. W odpowiedzi nadal utrzymuje się, że ta błędna klasyfikacja „wpłynęłaby na wyniki w kierunku hipotezy zerowej”, ale cytat podany w odpowiedzi wyraźnie odnosi się do niezróżnicowanej błędnej klasyfikacji (tj. błędnej klasyfikacji, która nie zależy od wartości innych zmiennych), gdy jest to wyraźnie jest to przypadek zróżnicowanej błędnej klasyfikacji, ponieważ istnieje zależność od tego, czy dana osoba używała e-papierosów, czy nie (tj. nie ma takiej błędnej klasyfikacji w grupie osób nieużywających e-papierosów). Innymi słowy, cytat w odpowiedzi jest niezgodny z cytatem w odpowiedzi; cytat faktycznie pokazuje, że uwzględnienie zawałów serca przed rozpoczęciem używania e-papierosów wypacza analizy w kierunku fałszywie pozytywnego powiązania (a nie „w stronę wartości zerowej”), przez co wnioski z badania Alzahrani są stronicze i niewiarygodne.

W odpowiedzi przytoczono także niepotwierdzone dowody praktykowania medycyny przez dziesięć lat jako dowód na to, że nikt nie zacząłby używać e-papierosów po przebytych zawałach mięśnia sercowego. Anegdotyczne obserwacje dostarczają znacznie mniej informacji niż reprezentatywne dane dotyczące populacji, a te pokazują inny wynik. Faktem jest, że dokładnie to zjawisko zaobserwowano w sponsorowanym przez FDA badaniu Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) [1, 2], które jest reprezentatywne dla całego kraju, a nie anegdotyczne. Zatem w

oczywisty sposób błędne jest stwierdzenie, że osoby po zawale serca nie rozpoczynają używania e-papierosów; mogą i mają. To po raz kolejny oznacza, że wyniki badania Alzahrani nie są wiarygodne.

Jeśli chodzi o wiarygodność biologiczną, w odpowiedzi przytacza się głównie badania in vitro i modele mysie o ograniczonych implikacjach dla ludzi. Na przykład artykuł Fettermana i in. [3] cytowane przez Alzahraniego zostały powtórzone przez Emmę i in. [4], którzy wykazali, że większość rzekomych efektów można przypisać etanolowi. Fetterman i in. w swojej pracy błędnie rozcieńczyli wanilinę. Jako kolejny przykład Alzahrani cytuje także Scotta i in. [5], kolejne badanie obalone przez Polosę i wsp. [6]. W odpowiedzi nie powołano się na żadną konkurencyjną literaturę, co jest stronicze.

To, że narażenie na aerozol z e-papierosów hamuje funkcję śródbłonna w niektórych testach in vitro, może potwierdzać wniosek, że używanie e-papierosów powoduje ostre uszkodzenie naczyń, ale nie zapewnia biologicznej wiarygodności twierdzeniu, że e-papierosy powodują zawały serca u osób, które paliły e-papierosów przez mniej niż dekadę (jak miało to miejsce w przypadku większości, jeśli nie wszystkich osób objętych badaniem Alzahrani). W warunkach klinicznych badania dotyczące pojedynczego narażenia cytowane w odpowiedzi nie mówią prawie nic na temat dysfunkcji śródbłonna w dłuższej perspektywie ze względu na szum w danych dotyczących pojedynczego narażenia; Dysfunkcja śródbłonna jest bardzo czułym markerem, podatnym na duży hałas. Prawie wszystko może gwałtownie zmienić funkcję śródbłonna, na przykład zjedzenie jednej miski płatków kukurydzianych hamuje funkcję śródbłonna [7], ale to nie czyni biologicznie prawdopodobnym, że osoba, która codziennie je płatki kukurydziane na śniadanie, począwszy od 20. roku życia, jest narażona na ryzyko rozwoju wystąpienia zawału serca w wieku 30, a nawet 40 lat. Ostre niekorzystne skutki dla funkcji naczyń obserwowano także bezpośrednio po przyjęciu kofeiny i zatwierdzonych nikotynowych terapii zastępczych, przy czym żadna z nich nie jest uważana za czynnik ryzyka chorób układu krążenia [8, 9]. Nawet ćwiczenia fizyczne, uważane za czynnik ochronny w przypadku chorób sercowo-naczyniowych, mogą wiązać się z natychmiastowym niekorzystnym wpływem na rozszerzenie zależne od przepływu [10].

Rzadko zdarza się zawał serca przed 40. rokiem życia, nawet wśród osób, które dużo palą i które rozpoczęły palenie w okresie dojrzewania (NIE oznacza to, że palenie nie powoduje zawałów serca; wręcz przeciwnie, ale nie w skali czasowej badania Alzahrani). Badanie kliniczne VESUVIUS (które nie było ograniczonym badaniem narażenia na pojedynczą dawkę, ale długoterminowym badaniem obejmującym wielokrotne dawki) wykazało znaczną poprawę funkcji śródbłonna u dorosłych, którzy palili papierosy, ale przeszli na e-papierosy [11]. Odkrycia te zostały zweryfikowane w niedawnym badaniu przeprowadzonym przez Klonizakisa i wsp. [12], które wykazało znaczną poprawę funkcji śródbłonna 3 i 6 miesięcy po przejściu z papierosów na e-papierosy, przy czym korzyści były jednakowo obserwowane w przypadku używania papierosów zawierających nikotynę i nienikotynowych. e-papierosy.

Ponieważ dane z badania Alzahrani pochodzą z NHIS za lata 2014–2021, maksymalna liczba lat, przez które badani mogli używać e-papierosów w momencie przeprowadzania wywiadu, wynosiła od 4 do 11 lat (przed 2010 r. rozpowszechnienie używania e-papierosów było znikome). Nie obserwujemy wielu zawałów serca nawet wśród osób palących codziennie przez 11 lat (zakładając, że zaczęły one w wieku 18 lat, spodziewalibyśmy się wielu zawałów serca u osób w wieku 20 lat, gdyby palenie mogło powodować zawały serca już po 4–11 latach) użytkowania). Zatem odpowiedź nie dostarczyła przekonujących dowodów na biologiczną wiarygodność wyników pierwotnego badania.

W odpowiedzi zauważono, że w oryginalnym artykule słowo „sugeruje” zostało użyte przed twierdzeniami przypadkowymi, nie zmienia to jednak faktu, że twierdzenia przyczynowe zostały sformułowane niewłaściwie. Fakt, że zostało to odnotowane w artykule jako ograniczenie, nie

rozwiązuje problemu. W rzeczywistości sama reakcja w dalszym ciągu potwierdza lub sugeruje wnioskowanie przyczynowe, np. w odpowiedzi stwierdzono, że „używanie e-papierosów może prowadzić do zawału mięśnia sercowego, powodując różne zmiany biologiczne powiązane ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych”. Jest to błąd spinowy [13]. Dla wielu osób zajmujących się kontrolą tytoniu, w tym decydentów, lektura takich artykułów jak badanie Alzahrani ogranicza się jedynie do zapoznania się z streszczeniem i to właśnie na tej podstawie reprodukowane są informacje dla mediów i społeczeństwa. Dlatego obowiązkiem naukowca jest zamieszczenie w artykule i streszczeniu rzetelnych wniosków z wyników badań. Wniosek ze streszczenia badania Alzahrani, a mianowicie, że „używanie e-papierosów zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, w tym zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu, u osób, które nigdy nie paliły papierosów”, jest w oczywisty sposób fałszywy. Nie zmienia tego bezceremonialny komentarz w części artykułu dotyczącej ograniczeń; artykuł w obecnej postaci nie został napisany w sposób odpowiedzialny.

Wreszcie w odpowiedzi stwierdzono, że wycofanie poprzedniego badania, w którym popełniono te same błędy, co nowsza analiza Alzahrani, „nie opierało się na pozytywnym wniosku, że w artykule wystąpił błąd”, ale jest to również fałszywe: zawiadomienie o wycofaniu dotyczące w wycofanym badaniu wyraźnie stwierdzono, że „redaktorzy obawiają się, że wnioski z badania są niewiarygodne”. W krytyce po publikacji (podpisanej przez 16 ekspertów ds. kontroli tytoniu), zrecenzowanej przez redaktorów, stwierdzono, że wycofany artykuł obejmował zawały serca, które miały miejsce przed użyciem e-papierosów [14, 15], co stanowi ten sam błąd, co w nowym badaniu Alzahrani. Autorzy wycofanego badania nie przeprowadzili dodatkowych analiz, o które prosili redaktorzy JAMA, aby temu zaprzeczyć, ponieważ autorzy ci złamali wytyczne etyczne, ujawniając dane PATH na poziomie podmiotu bez zgody zespołu badawczego PATH, tym samym odbierając im dostęp do tych danych [14, 15].

Odpowiedź kończy się odniesieniem do „firm tytoniowych i ich sponsorowanych autorów... atakujących publikacje pokazujące szkodliwe skutki tytoniu”. Znaczenie tego w kontekście badania Alzahrani i zawartych w nim poważnych błędów, na które zwróciliśmy uwagę, nie jest jasne i nie ma nic wspólnego z uzasadnionymi obawami dotyczącymi poważnych problemów metodologicznych; nasz komentarz nie był sponsorowany przez żadne interesy komercyjne i nie otrzymał żadnego finansowania. W naszym komentarzu PubPeer w przejrzysty sposób ujawniliśmy wszystkie potencjalne konflikty interesów.

Krótko mówiąc, wszystkie wady, które opisaliśmy w naszym pierwotnym komentarzu, a także nowe kwestie, które poruszyliśmy powyżej, pozostają; pierwotne badanie w dalszym ciągu zawiera poważne błędy i jest niewiarygodne; ustalenia są w dalszym ciągu wysoce podejrzane; a wyciągnięty wniosek jest mało prawdopodobny. W odpowiedzi przyznano, że wielkość próby była niewystarczająca do przedstawionych analiz i że w analizie uwzględniono zawały serca występujące przed rozpoczęciem używania e-papierosów, co wypaczyło wynik w kierunku fałszywie dodatniego powiązania; odpowiedź nie potwierdza biologicznej ani statystycznej wiarygodności ustaleń; a odpowiedź błędnie interpretuje cytaty dotyczące błędnej klasyfikacji. Te poważne problemy metodologiczne sprawiają, że artykuł jest niewiarygodny naukowo.