

# Dogmák és anekdoták



Sas Géza

“If a physician lives long enough, a few things he or she reported will turn out to be true.”

*R. C. Williams (New England Journal of Medicine, 2003)*

**A**LAM e számában megjelent tanulmányomhoz csatlakozóan szeretnék tollhegyre tűzni néhányat azon furcsaságok közül, amelyekbe utam során olykor belebotlottam. Visszatekintve – és az orvosi literatúrát folyamatosan olvasva – ma már tudom, hogy általános jelenségek konkrét megnyilvánulásai voltak ezek, és emiatt talán szélesebb körű érdeklődésre tarthat számot a bemutatásuk.

Mindjárt az elején leszögezem, hogy a modern, napról napra változó és fejlődő medicina alapkövetelményének tartom, hogy az egyes klinikai szubdiszciplínák időről időre ajánlásokat fogalmazzanak meg az aktuális diagnosztikus és terápiás eljárásokat illetően. Csak az a baj, hogy ezeket az állásfoglalásokat gyarló emberek készítik, akik nem tévedhetetlenek, és a hiúság, meg az anyagi érdekek vonzereje sem áll távol tőlük.

Ugyancsak nélkülözhetetlennek tartom a szakmai publikációk lektorálását, szerkesztőségi feldolgozását. Katasztrofális lenne, ha mérvadó orvosi lapjainkban minden zagyvaság korlátlanul megjelenhetne, de a lektorok és a szerkesztőbizottságok tagjai is csak emberek, akiknek működése nyomán már nem egy korszakalkotó felfedezés sikkadt el évtizedekre. Van olyan, talán túlzó nézet is, amely szerint az általuk okozott kár meghaladja a csalókékat, a hamis közlemények fabrikálói által okozottakat (The Lancet 2003;361:1911).

A tengernyi példából elég, ha a csak a görög körzeti orvost, J. Lykoudist említjük, aki már a múlt század ötvenes éveiben a saját magán és betegein tett megfigyelés alapján rájött arra, hogy az ulcus pepticumot antibiotikumokkal gyógyítani lehet (The Lancet 1999;354:1634). Ám nemcsak a görög akadémia, a gyógyszergyárak, hanem a Journal of American Medical Association is visszautasította ezt az eretnek felvetést a stressz-

mélet virágzása idején. Vajon hány százezer vagy millió ember lett az áldozata e tragikus tévedésnek, a dogma megfigyelés feletti győzelmeinek?

Pályám kezdetén Pálos Á. László professzor, az antikoaguláns kezelés egyik hazai úttörőjének a klinikáján dolgoztam tanársegédként. Az ő hírnevének köszönhetően nagy számban küldték hozzánk azokat a fiatalokat, akiknél váratlanul, többnyire a hormonális fogam-

zástgató tabletták szedésével kapcsolatban thrombosis lépett fel. Igyekeztünk magyarázatot találni, de akkoriban még csak az antitrombin képzésének zavarát ismertük, ez pedig inkább csak ritka kivétel, mint gyakori lelet volt betegeinknél. Azt láttuk, hogy az antitrombinhiánytól függetlenül is, a Syncumar szedésének abbahagyása után újabb thrombosis lépett fel sokunknál, de ha tovább folytattuk az alvadásgátlást, csak ritkán következett be recidíva. Megdöbbenve tapasztaltuk, hogy a Syncumart abbahagyók nemritkán fatális tüdőembólia áldozatai lettek, vagy súlyos postthromboticus szindrómával tértek vissza. A 70-es évek derekán két betegünk tragédiája különösen megrázó volt számunkra. Az egyiküknél 22 éves korában, szülés után lépett fel mélyvéna-thrombosis és már három éve járt hozzánk az alvadásgátló kezelés ellenőrzésére, amikor körzeti orvosa abbahagyta vele a Syncumart. Ez után rövidesen phlegmasia coerulea dolens alakult ki az eredetileg thromboticus alsó végtagon, de a recidiváló thrombus átkúszott a másik oldali vena iliacába is. A phlegmasiás lábat amputálni kellett, a másikat sikerült megmenteni. Esetünket diaposzítíven rögzítettük, és évekig bemutattuk a továbbképző előadásainkon. A másik esetben a 20 éves gyógyszerész-hallgató a „pill” szedése kapcsán kapott mélyvéna-thrombotist. Már két éve állt alvadásgátló kezelés alatt, amikor férjhez ment és úgy döntött, gyermeket szeretne. Azt tanácsoltuk, függesse fel a Syncumar szedését, és majd heparinprofilaxist alkalmazunk a terhesség és a szülés alatt. Ebből nem lett semmi; a Syncumar abbahagyása után néhány hónappal hirtelen tüdőembóliában meghalt.

Való igaz, hogy ezek az esetek adták a végső lökést ahhoz, hogy szakítsunk a mélyvéna-thrombosis 3–6 hónapig tartó Syncumar-kezelésének dogmájával, és a 70-es évek végén már nemcsak tettük, mondtuk, hanem le is mertük írni egy, a Gyógyszereink (1979;29:385) szerkesztőségének felkérésére írott közleményünkben, hogy a súlyosabb mélyvéna-thrombotikus esetekben lehetőleg tartuk fenn huzamosabb ideig (több éven át) az antikoaguláns kezelést. Igazunkban később sem kételkedtünk, hiszen a thrombolyticus kezelés kései eredményességével kapcsolatos vizsgálatunk főleg saját magunk számára objektívan is igazolta a tartós antikoaguláns kezelés hatékonyságát. Mai szemmel persze e vizsgálatunk kritizálható lenne metodikai gyengeségei miatt. Kicsi volt az esetszám, és a randomizáció egészen sajtóságos

Ha a szakmai ajánlás kőtblába vésett regula lenne, nem volna fejlődés, amit szinte mindig váratlan megfigyelések indukálnak.

módját produkálták a körülmények. A sztreptokináz-kezelést ugyanis mindig folyamatos laboratóriumi ellenőrzés alatt végeztük (trombinidő-, plazminogénmegtartározás), több napon át. Ha az egyetlen asszisztens nő vállalta az éjszakai műszakot is, akkor sztreptokináz volt az iniciális terápia, ha nem, akkor heparint adtunk. Ez végül is attól függött, hogy a telefonon felhívott nagymama vállalta-e a gyerekek őrzését éjszakára vagy sem. Randomizáció és Interactive Voice Responsive System (IVRS) magyar módra. Ezért különösen hálás vagyok a sorsnak, hogy a közelmúltban mint nemzeti koordinátor részt vehettem az alvadásgátló kezelés hat hónapon túli kiterjesztését igazoló egyik legnagyobb, multicentrikus nemzetközi vizsgálatban, a THRIVE III-ban. Az egyre gyűlő klinikai adatok és a már akkor megjelenő, első külföldi közlések ellenére is volt, aki a 90-es évek végén egy hazai kongresszus hallgatóságát így figyelmeztette: „Nem szeretném, ha valaki is úgy távozna ebből a teremből, hogy az előadó anekdotikus adatai alapján hat hónappal tovább szedetné a Syncumart.” A betegek szerencséjére, nagyon sokan már akkor nekünk hittek. Egy másik kórházban korábban thrombosis miatt kezelt beteg – meglehetősen szokatlan – zárójelentésében ezt olvashattuk: „A beteget Syncumarra állítottuk be, és azt akkor is szedje tovább otthonában, ha neki akárki akármit is mond.”

Eseti megfigyelésekkel természetesen nem könnyű egy adott szakma dogmáit, hivatalos állásfoglalásait megváltoztatni. A szakmai állásfoglalások igaza még optimális körülmények között is csak egy adott korban és csak statisztikusan érvényes. Mindig vannak eltérő esetek, amelyeknél a kezelőorvosnak kell döntenie az általános elvek alkalmazhatóságáról. A guideline-ok ebben (is) különböznek a fegyveres testületek szolgálati szabályzataitól. Ha a szakmai ajánlás köztáblába vésett regula lenne, nem volna fejlődés, amit szinte mindig váratlan megfigyelések indukálnak.

A szakmai állásfoglalások azonban sokszor távol állnak az elvárható objektivitástól, és ennek egyik fő kiváltó tényezője a gyógyszergyári befolyásoltság. A gyógyszergyárak szerepe napjainkban Janus-arcú. Szinte kivétel nélkül minden új, hatékony gyógyszert azoknak a kutatásoknak köszönhetünk, amelyeket e gyárak végeznek vagy támogatnak. Az orvostudományi folyóiratok és könyvek kiadása, kongresszusok rendezése ma már elképzelhetetlen a cégek anyagi segítsége nélkül, de számos közérdekű alapítvány életben tartása és működtetése is az ő érdemük. Ez a gyógyszergyárak történelmi léptékben is pozitív arca, amely valóban az egész emberiség haladását szolgálja. Van azonban egy másik arc is. A gyógyszerfejlesztések egyre nagyobb anyagi ráfordításokat követelnek, és ezt a gyáraknak a nyereségből elő kell teremteniük. Naivság lenne azt gondolni, hogy e cégek igazgatótanácsaiban jóságos bácsik és nénik üldögélnek azon spekulálva, hogy hogyan is tudnának minél több olcsó gyógyszert szétosztani a rászorulóknak. A profitszerzés nem altruista tevékenység; biztosításához olykor vitatható módszerek is szükségesek. Egy amerikai cég nagylelkűen támogatott egy olyan alapítványt, amely a kis növéssű gyermekeket szűrte az USA lakosságában. Ezeket a gyerekeket ők aztán olyanokhoz irányították, akik elren-

delték számukra a rekombináns hormont. A jótékonyság így évi 217 millió amerikai dollárt hozott a cég konyhájára...

Egy új gyógyszer bevezetésénél a siker biztosítéka a vezető szakemberek megnyerése. Az állami támogatás szűkössége miatt a kutató munkáját gyakran a gyógyszergyárak szponzorálják, publikációit, külföldi kongresszusi részvételét is ők biztosítják. Ha ezt nyíltan nem tehetik, megmondják az általuk támogatott kongresszus szervezőinek, kit kell meghívniuk („invited speaker”). A vezető szakemberek megnyerése azért is fontos, mert hiszen ők írják a „konszenzuson alapuló” szakmai ajánlásokat, egyszerűbben fogalmazva, ők mondják meg, hogy milyen gyógyszereket vegyenek meg a felhasználók.

A konszenzus elérése viszonylag könnyű, ha meg se hívják azokat, akik netán nem értenének egyet a „konszenzuson alapuló” ajánlással. Erre különösen akkor van lehetőség, ha a gyógyszergyár egyik vezető szakembere maga szervezi az ilyen konferenciákat... Az ajánlások ma már csak kettős vak, randomizált, multicentrikus vizsgálatokon alapulhatnak, amelyeknek eredményeit kifinomult statisztikai módszerekkel értékelik. A vizsgálatok tervezését a gyógyszergyárak szakemberei végzik, és ennek etikus voltát aztán – elvben – többlépcsős mechanizmus biztosítja. Nemrég történt, hogy a tervezés fázisában a gyógyszergyár saját embere hívta fel a figyelmet arra, hogy etikai problémák merülnek fel a vizsgálatban, és az igazát bizonyítandó, az illetékes etikai bizottsághoz fordult. Vesztere tette. Útilaput kötöttek a talpára és kártérítésért beperelték, mivel hátráltatta a cég fejlesztőmunkáját (BMJ 2002;324:1240). A kárvallottak igazát a gyógyszergyárakkal szemben a bíróságok nem mindig ismerik el. A bírák is gyarló emberek (még ha ezt a főbírák olykor tagadják is). Amikor kiderült a harmadik generációs fogamzásgátló tabletták relatíve nagyobb thrombogenitása, Angliában az érintett asszonyok kártérítésért fordultak a bírósághoz (BMJ 2002;325:504). Hiába támogatták beadványukat a tekintélyes angol királyi orvostársaságok és szakértők, a bíró mégiscsak a gyógyszergyárak által felkért egyetlen „ellenstatisztikus” véleményét fogadta el (aki mellel az a prospektív vizsgálatokhoz kifejlesztett Cox-féle regressziós analízissel igazolta a retrospektív vizsgálatok eredményességét). Talán ama bizonyos fülemülefüttynek az ügye is másként zárul a bíróságon, ha Pál diófájának az ága történetesen egy gyógyszergyár udvarára hajlik át...

A vizsgálati protokoll összeállításánál gondosan meg kell válogatni a részt vevő betegeket is a bonyodalmak elkerülése céljából. Szinte valamennyi III-as fázisú gyógyszervizsgálatból kizárják a terheseket, a nagyon idős, a túlsúlyos, a más bajokban szenvedő stb. betegeket. Aztán később a gyógyszerismertető általában már nem említi, hogy csak válogatott, „ideális” betegek szedhetik a gyógyszert, legfeljebb azt írják: „kellő tapasztalat hiányában...” és a kezelőorvos vállalja a kockázatot, ha mégis adja a gyógyszert. Az egyik kis molekulatömegű heparint évekig úgy adtuk a terheseknek thrombo-

---

A konszenzus elérése viszonylag könnyű, ha meg se hívják azokat, akik netán nem értenének egyet.

---

prophylaxis céljából, hogy a beteg számára írt ismertetőben az állt: „Terheseknek nem adható.”

A protokoll összeállítása után a következő lépés a vizsgálok és az értékelőbizottság tagjainak felkérése. Az egyik alvadásgátló esetében kimutatták, hogy a vizsgálok és a „független” értékelőbizottságok tagjai így vagy

úgy, anyagilag is kötődtek a gyógyszergyárhoz (The Lancet 2003;362:504). Ez persze nem újdonság: a New England Journal of Medicine-ben az 1997 óta megjelent terápiás közleményeknél a szerzők fele anyagilag is érdekelt volt a prezentált gyógyszer sikerében (The Lancet 2000;355:1574). A rekombináns fibrinolízisaktivátorral kapcsolatban kiderült, hogy a nagynevű szakmai ajánlók egyben az előállító cég tekintélyes részvényesei is. Így lehet az evidence based medicine-ből „evidence biased”, a megalapozottból elfogult medicina.

Nem baj, gondolnánk, azért vannak a gyógyszerügyi hatóságok, hogy az ilyen turpisságokra fényt derítsenek és meg-

akadályozzák azokat. Ám sok helyütt a hatóság is gyógyszergyárfüggő, működéséhez, fenntartásához a gyári segítség nem nélkülözhető. Előfordult, hogy egy gyógyszer kivontak az USA-ban a forgalomból súlyos mellékhatásai miatt. Az előállító cég azonban az FDA egyik fő támogatója volt, azonkívül 250 000 dollárral „beszállt” a következő elnökválasztási kampányba. A jelölt nyert. Ezek után „felsőbb utasításra” újra engedélyezték a forgalmazását. Ez bizonyára a véletlenek összejátásának volt köszönhető... (BMJ 2002;325:592).

Az etikai bizottságoknak is komoly szerepe lehet abban, hogy megóvják a betegeket az alkalmatlan gyógyszerek forgalomba hozatalától. Előfordul (és ezt is személyes tapasztalatból tudom), hogy ha a bizottság netán nem engedélyezi a vizsgálatot, a cég hevesen tiltakozik a döntés ellen, mondván, mi miért ágálunk, amikor más, nagy országokban az etikai bizottságok hozzájárultak annak lefolytatásához. Egy kalciumantagonistát, a mibefradilt a vezető országok (USA, UK stb.) bizottságai már engedélyezték, csak a Srí Lanka-i állt ellen a súlyos gyógyszerkölcsönhatások miatt és ez után mindennün kivonták a piacról (Lancet 1998;352:824). Valóban csak ott vették észre ezeket?

Ha aztán forgalomba kerül a gyógyszer, meg kell dolgozni a kollégákat; ezt szokás diplomatikusan „promóciónak” hívni. Ez egy többfrontos küzdelem, minél több ismertető publikáció megjelenítésére van szükség a szakfolyóiratokban, meg kell nyerni a szakmai kollégiumokat, de magukat a közvetlen felhasználókat is. Ilyenkor nagy nyomás nehezedik az orvosi folyóiratok szerkesztőire is, akik nem tudnák életben tartani a lapjikat a gyógyszergyári támogatás nélkül. Elsősorban a kiadókat éri a „ráhatások”, de a szerkesztők döntéseit is igyekeznek a gyógyszerlobbik kedvező irányba terelni. Ez ellen folytatnak folyamatos és ádáz küzdelmet a vezető orvosi folyóiratok felelős szerkesztői (Lancet 2003; 361:8).

A szakmai vezetés „megdolgozásáról” már szoltunk, jöjjenek a közvetlen felhasználók! A ségyenletesen alacsony jövedelmű kollégáknak csak az álmaikban szerepelhetne egy mexikói vagy ausztráliai utazás, ha nem lennének gyógyszergyáarak. A Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság (ISTH) 1995. évi jeruzsálemi kongresszusán, John Griffin professzor (a protein C fel-fedezője) karon ragadott, és a résztvevők listáját feltüntető táblához cipelt. „Nem tudtam, hogy ti, magyarok ilyen nagyhatalmak vagytok a thrombosiskutatókban” – mondta. Az USA után a legtöbb résztvevő Magyarországról jött, száznál jóval többen (egy-két előadással és néhány poszterrel).

A kongresszusi utazás azonban bonyolult kérdés, egyértelmű elítélése szűklátókörűsége vallana. Még az USA-ból érkezőket is rendszerint a gyáarak támogatják, annak ellenére, hogy keresetük a miénk többszöröse. Sőt, egy-egy gyógyszer „pártfogolásáért” akár 10 000–100 000 dollárt is fizetnek nekik (Archives of Internal Medicine 2002; 162:635). Azok a kollégáink sem juthatnának el egy ilyen rendezvényre gyógyszergyári támogatás nélkül, akiknek a részvétele az egész ország érdekében áll.

Igaz persze, hogy sokan utaznak olyanok is, akiknek nincs más érdeme, mint például egy adott kis molekula-tömegű heparinkészítmény kizárólagos használatának biztosítása egy-egy gyógyintézménynél vagy akár egy megyében. Konziliáriusi munkám során az egyes készítmények lokális hegemoniájáról többször meggyőződhettem, az okokra vonatkozóan többnyire kitérő válaszokat kaptam. A gazdaságosságot illetően tudjuk, hogy az attól függ, ki szponzorálta az ezt vizsgáló tanulmányt. Ha a cég, akkor 90% feletti a pozitív eredmény, ha nem, akkor 30% körüli (Journal of Thrombosis and Haemostasis 2003;1:881). A tudományos magyarázattól szerencsére engem megkíméltek...

Mindezen árnyak ellenére azt gondolom, hogy a thromboprophylaxis elterjedése és általánossá válása hazánkban a kis molekula-tömegű heparinokat előállító cégek ugyancsak aktív promóciós politikájának is köszönhető. Korábban évekig mindhiába hirdették velem együtt mások is, hogy a jóval olcsóbb hagyományos heparin is hatásos a thrombosis megelőzésében, ezt a felhívást nem kísérte olyan buzgó kampány. Azt mondta nekem egy gyári illetékes, hogy a nem frakcionált heparinok forgalmazása csak igen mérsékelt haszonnal jár, ezért inkább csak kivétel, mint rendszeres gyakorlat volt a műtéti thrombosisprevenció. Így lehet, hogy a megvalósulás olcsóbb is lehetett volna, ám a nyert érték, a tüdőembóliák és a postthromboticus szindróma kialakulásának megelőzése, felbecsülhetetlen. A közgazdászokra mondják, hogy mindennek tudják az árát, de semminek sem ismerik az értékét; mi viszont tudjuk, mit ér a műtéti thromboprophylaxis szükségességének dogmává merevülése.

Tisztában vagyok azzal, hogy a felsorolt gondokon nem lehet alapvetően változtatni, hiszen inherens emberi gyarlóságokkal állunk szemben. De a jobbítás lehetőségén mégiscsak muszáj töprengeni, még akkor is, ha tudjuk, az ördög velünk marad az idők végezetéig.

A thromboprophylaxis elterjedése hazánkban a kis molekula-tömegű heparinokat előállító cégek aktív promóciós politikájának is köszönhető.