

Tech

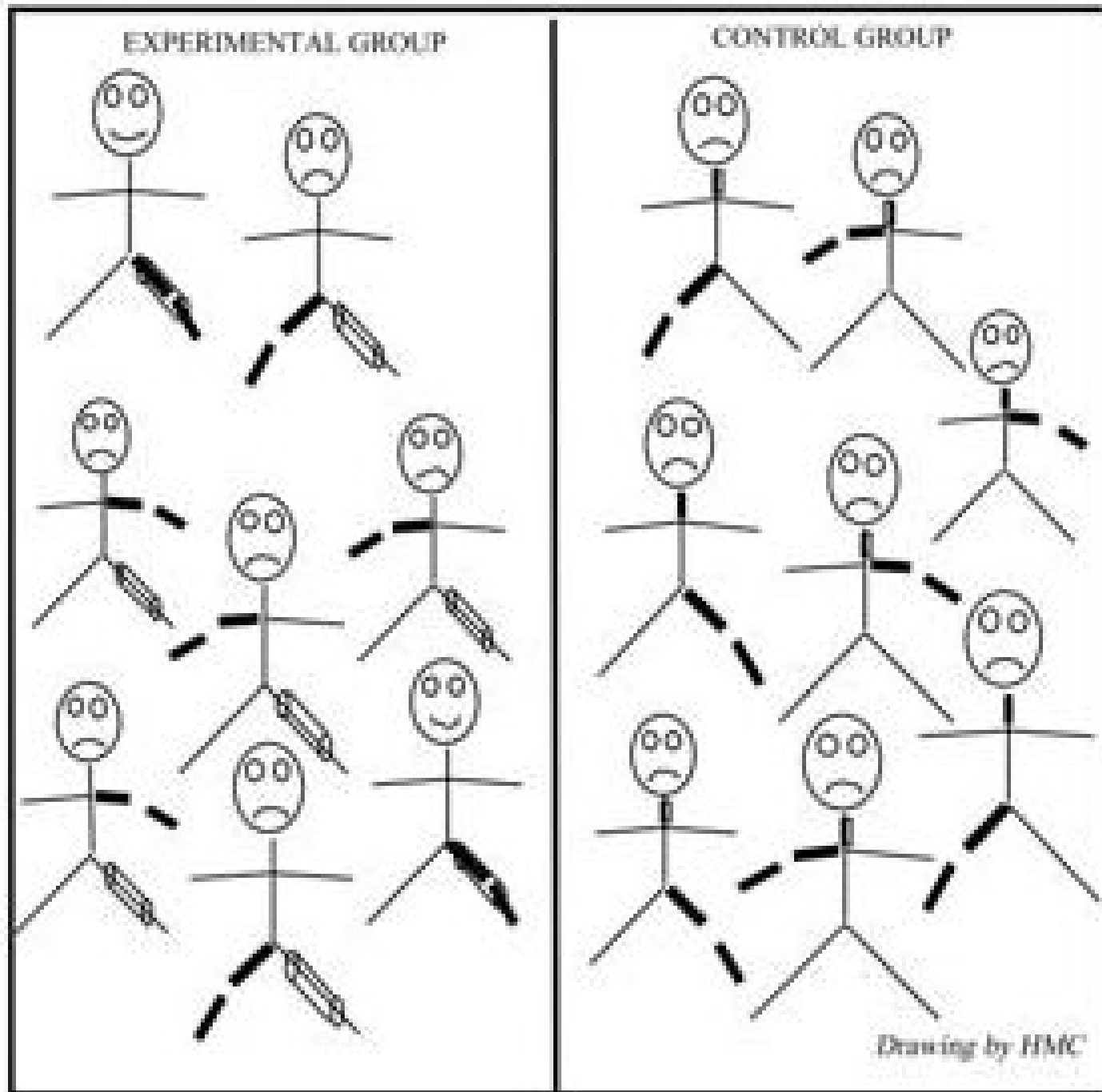
Gyógyszerkísérletek

Az MVT gondolat- kísérlet

Az MVT gondolkísérlet

- MVT: „Meghatározatlan végtagtörés”
 - a beteg négy végtagja közül az egyik törött, de nem tudjuk melyik
- Képzeljük el, hogy valaki feltalálja az MVT új kezelési módját
 - begipszelik a beteg bal lábát (GBL):
- Ezt randomizált, kettős kontrollos vizsgálattal teszteljük
 - a kontrollcsoport nyakát gipszelik be
 - a kísérleti csoportnak (ahol azonos arányban vannak a törött végtagok) pedig a bal lábát

Az MVT gondolat- kísérlet



Az MVT gondolkísérlet tanulsága

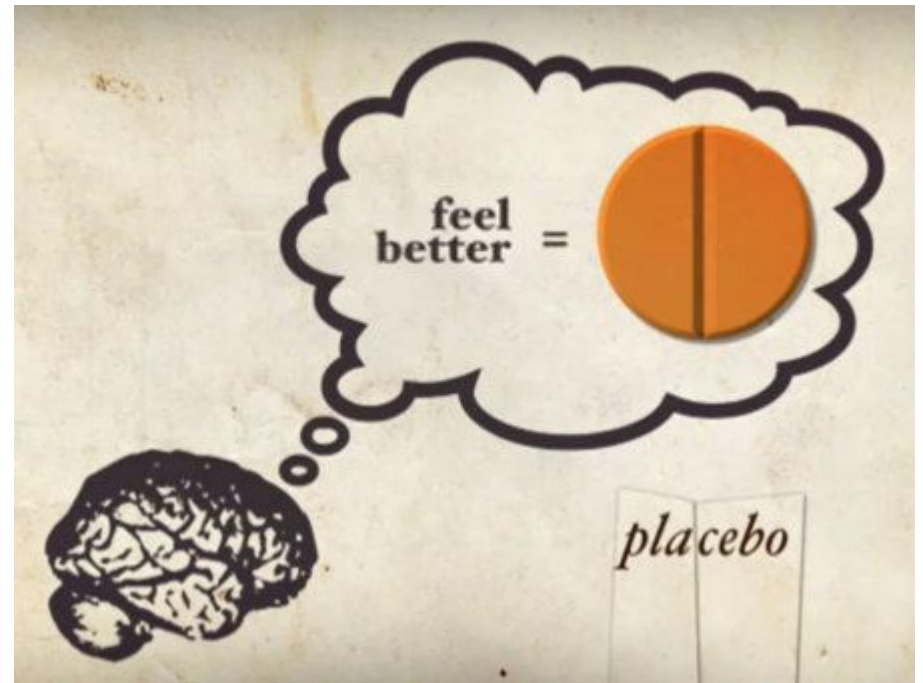
- **Eredmény:** a kísérleti csoport tagjainak 25%-a jobban lesz, míg a kontrollcsoportban nem tapasztalható javulás
- A kettős kontroll megmutatja, hogy a GLB az esetek kb. 25%-ban hatásos gyógymód
- Ebben a karikírozott esetben a randomizált, kontrollált vizsgálat győzelme rámutat, hogy mennyire keveset tudunk az emberi testről
- Ha tudjuk egy betegség valódi okát, akkor célzott kezeléssel a betegek közel 100%-át meg tudnánk gyógyítani

Az MVT gondolkísérlet tanulsága

- A kettős kontroll kísérletre azért kényszerülünk, mert nem ismerjük a betegségek mögötti biokémiai mechanizmusokat
- Arra kell törekednünk, hogy ugyanúgy megértsünk minden (testi) betegséget, mint a csonttörést
 - A lelki betegségek esete valószínűleg nem ilyen egyszerű
- Ekkor a randomizált, kontrollált vizsgálat elvégzése már nem lesz racionális

A placebohatás (1)

- De a betegségek jó részét nem ismerjük ilyen alaposan
- Nem világos a hatásmehanizmus
- A beteg beszámolójára és az orvos megítélésére egyaránt hagyatkozni kell



A placebohatás



„Az orvostudomány szívében, legbelül hiányzik valami: a placebohatás magyarázata.” (Collins&Pinch:32)

- A placebo latin eredetű szó, az „örömet szerez” kifejezésből ered
- Placebohatás: az elme önmagában, mindenféle fizikai beavatkozás nélkül is képes meggyógyítani a testet
- Ezt a hatást általában egy álgyógyszerrel váltják ki, ez a placebo (=kémiailag inaktív vegyületből készült tablettá)

A placebohatás

- Az új gyógyszereket és gyógymódot úgy tesztelik, hogy placeboval állítják szembe
 - Egy új gyógyszernek mindenképpen hatékonyabbnak kell lennie a saját placebojánál
 - az álgyógyszerek azonban olykor zavarba ejtően hatásosak



Betegségek és a placebo hatás

- A placebohatás egy új gyógyszer kémiai-fizikai hatóanyagának tesztelése szempontjából igen problémás:
- Nehéz megállapítani, hogy mi okozta a betegek gyógyulását:
 1. a gyógyszer biokémiai hatásai
 2. a pszichológiai hatások
(pl. a kezelés tudata)



Torzítás 1: Az orvosok várakozásai

- A kísérletezők bizonyos reményekkel és várakozásokkal gondolnak a vizsgálat eredményére:
 - Jellemző, hogy a nem abszolút egyértelmű eredményeket a várakozásaiktól függően értelmezik a kísérletezők (ami minden tudományra jellemző!)
- Ez a torzítás nem a placebohatás, mert nem a beteg állapotával kapcsolatos - hanem a kísérletező elméjével
- A torzítás részben kikerülhető, ha a kísérlet „vak”:
 - Az alanyokat véletlenszerűen összeállított csoportokba sorolják
 - A kísérletező nem tudja, melyik beteg lett valódi hatóanyaggal kezelve és melyik placebóval

Torzítás 2: HAMIS placebohatás

- Ha egy összetett orvosi probléma kezeléséről van szó akkor a beteg állapotváltozását főleg saját beszámolója alapján lehet követni
- Ha a beteg úgy gondolja, hogy hatásos kezelést kap, valószínűleg akkor is pozitív változásról számol be, ha ennek nincs valódi alapja
- Ez a beteg eredménytorzítása

Torzítás 3: IGAZI placebohatás

- Fiziológiai hatásokkal is mérhető:
 - Ha a beteg javulásra számít és az valóban bekövetkezik
- Az elmeállapot (pl. nyugodt optimizmus) kihathat a test állapotára is
- Olykor nehéz megállapítani, hogy mi okozza a változást: az igazi vagy az eredményközlési torzításból származó hamis placebohatás
 - Pl.: ízületi gyulladás esetén fájdalomcsökkenést+ növekvő mozgásképességet tapasztalunk, aminek az endorfinszint növekedés az oka - de ez biológiai, vagy pszichológiai alapon következett be?

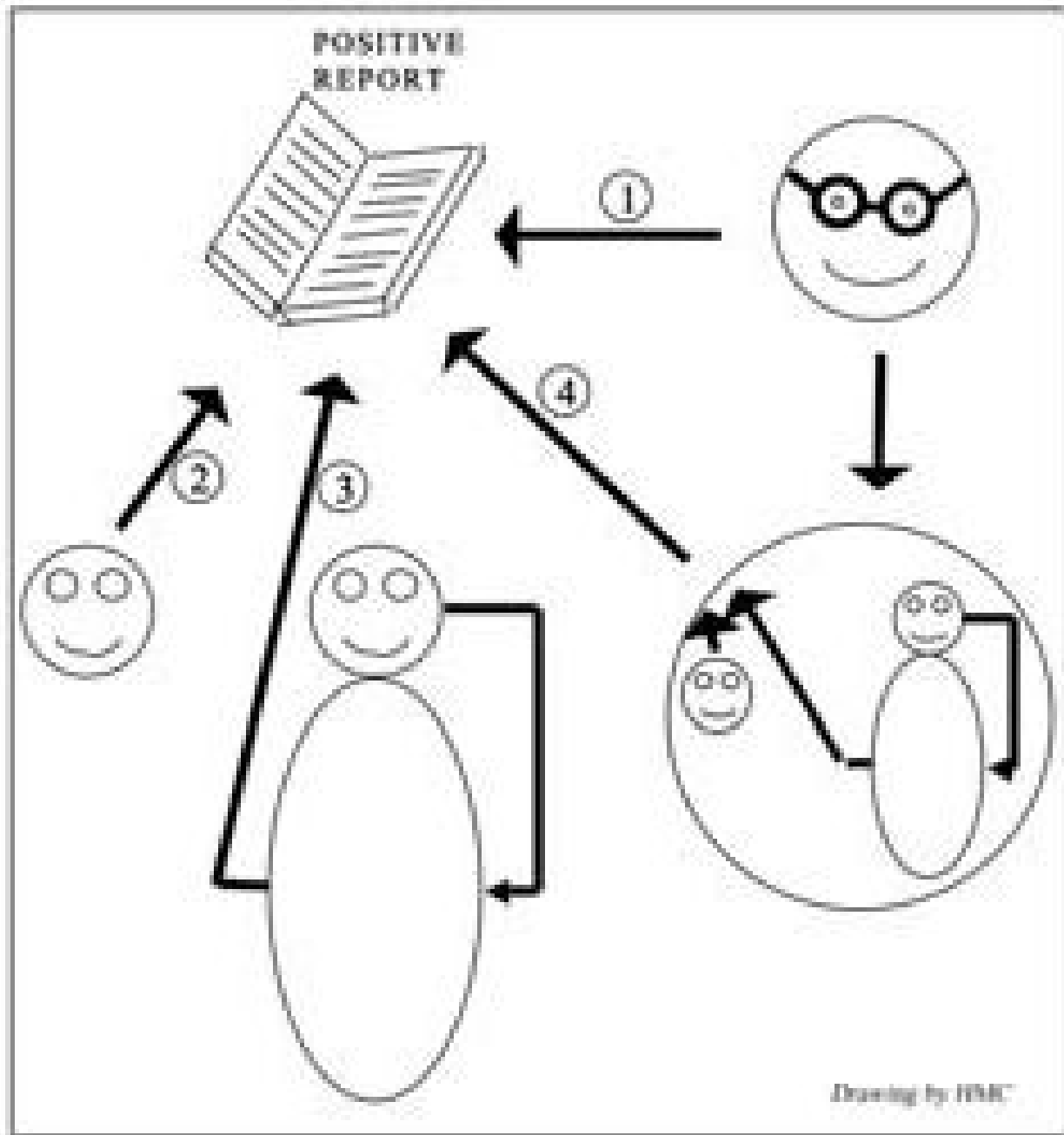
Torzítás 4: Várakozások a kísérlettel kapcsolatosan (áttételesen előidézett placebohatás)

- Az előbb leírt hatást erősítheti, ha maga a kezelést végző személy is bízik a jobb eredményben optimizmusa átterjedhet a betegre, és erősítheti:
 - A beteg eredménytorzítását (hamis placebohatás)
 - Az igazi placebohatást
- A kísérletezőt és az alanyokat nem tekinthetjük egymástól független csoportoknak!
 - Párhuzam: ha egy tanár jó eredményt vár a csoporttól, a csoport jobban teljesít

Placebohatások: összegzés

- Négy olyan hatásról beszélhetünk, ami pozitív eredményt hozhat egy fiziológiailag inaktív, közömbös anyag (álgógyszer) vizsgálatokor:
 - A kísérletező eredménytorzítása
 - A hamis placebohatás= a beteg eredménytorzítása
 - Az igazi placebohatás= az elme hat a beteg szervezetére
 - A kísérletezői várakozás hatása a betegre (ami fokozza a 2.-3. hatást)
- Megoldás: a kísérletezőnek és az alannak is „vaknak” kell lennie - **kettős vak kísérlet**

Placebohatások: összegzés

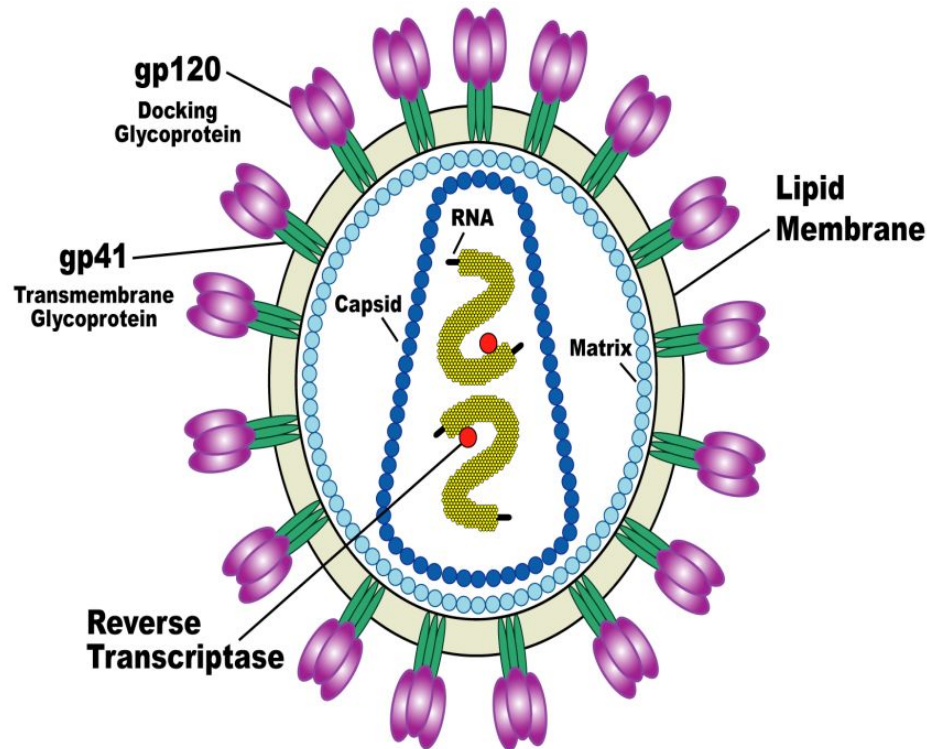


**A “placebo
leleplezés”
Gondolat-
kísérlet**

A “placebo leleplezés” gondolkísérlet

- Tegyük fel, hogy kettős vak kísérlettel kimutatható, hogy egy bizonyos alternatív gyógymód csak akkor működik, ha a beteg azt hiszi, hogy kezelik
- Ez azt jelenti, hogy IGAZI placebo hatásról van szó
 - A kettős vak kísérlet **publikálása** egy neves folyóiratban alááshatja ezt a hitet - már nem fog hinni a kezelésben és ezért az nem is fog működni
- Helyes-e egy ilyen kísérletet publikálni?

A HIV-gyógyszer kutatása



A HIV és az AIDS

- A HIV egy vírus, ami csak RNS-t tartalmaz, így egy speciális enzim (reverz transzkriptáz) segítségével öröklődik
 - ami magát a sejtet teszi „vírusgyárrá”
- Ez adja a nehézséget, de a reményt is: az enzimet a vírustól függetlenül külön lehet kezelni:
 - Olyan anyagot kellene találni, amely elpusztítja ezt az enzimet.
- Lappangás: a HIV hosszú idő alatt fejti ki hatását (5-15 év)
 - addig a beteg teljes életet élhet
- A HIV hatására az immunrendszer legyengül - ez az **AIDS**
 - halál oka többnyire tüdőgyulladás

Gyógyszerkutatás az AIDS felfedezésekor (1)

- A vírust 1982-ben fedezik fel
- Az amerikai betegjogi mozgalom ezekben az időkben erősödik meg
- Ennek egyik oka, hogy botrányos esetek látnak napvilágot:
 - A 70-es évek elején kiderült például, hogy fekete munkások egy csoportjának szifiliszkezelését megtagadták, hogy a betegség lefolyását vizsgálhassák
- Az amerikai kongresszus bizottságot hoz létre a betegek jogainak védelmében

Gyógyszerkutatás az AIDS felfedezésekor (2)

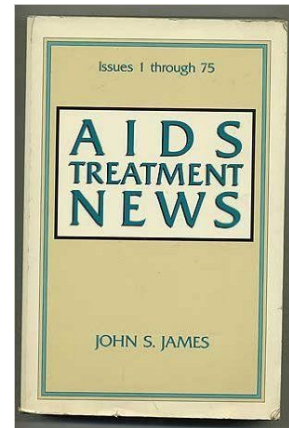
- A 70-es években szigorodtak meg a klinikai vizsgálatok feltételei
 - A kor egyik nagy botránya: a terhes nők rosszuléte ellen kifejlesztett gyógyszer (thalidomid) születési rendellenességet okozott ennek következményeként szigorítottak
- A tesztekhez a klinikai vizsgálatok 3 fázisát tették kötelezővé:
 - Szűkebb körű vizsgálat: ártalmatlan a készítmény? Ha igen, akkor milyen mennyiséget kell/ lehet használni belőle?
 - Szélesebb kör: hatásos a készítmény?
 - Az eredmény összevetése más készítmények hatásával

Gyógyszerkutatás az AIDS felfedezésekor (3)

- A '80-as évek elejétől vérvizsgálattal képesek megállapítani ki HIV-fertőzött
 - A Reagen- kormány egészségügyi minisztere, Margaret Heckler 1984-ben bejelenti, hogy két éven belül minden AIDS-beteg meggyógyul
 - Egyre több híres ember betegszik meg (filmsztárok, zenészek) a betegség egyre inkább a média figyelmének fókuszába kerül
- A kezdeti optimizmust a reménytelenség követi
 - Dr. Anthony Fauci, az országos infektológiai intézet (NIAID) vezetője bejelenti:
 - *„Az igazat megvallva... fogalmunk sincs, mennyi időbe telik vakcinát kifejleszteni, ha egyáltalán képesek leszünk rá.”*



A növekvő türelmetlenség



- **A három fázisú klinikai vizsgálat legalább 3-4 évet vesz igénybe, ennek következményeként:**
 - növekszik a klinikailag még nem tesztelt, tiltott gyógyszerek csempészete;
 - sok gazdag AIDS-beteg külföldre távozik: Franciaországban például sokkal enyhébbek a klinikai tesztekkel szembeni követelmények, így hamarabb lehet legálisan gyógyszerekhez jutni
- **Az aktivisták első megnyilatkozásai közé tartozik, hogy **John James** programozó és aktivista az általa alapított kiadványban (*AIDS Treatment News*) közzéteszi becslését:**
 - a klinikai vizsgálat 3-4 éves időtartama alatt minden évben megkettőződik a halálesetek száma

Az AIDS aktivizmus (1)

- „Gay plague”: az amerikai közvélemény szemében az AIDS a melegek betegsége
 - Részben a Reagan- kormányzat konzervatív politikájának következménye a homofóbia felerősödése
- Ellenhatásként a melegek között (újra)erősödik az összefogás
 - a korábban is létező közösségek aktivizálódnak
 - újak jönnek létre (főleg San Franciscoban)
 - az orvosok és tudósok között is vannak melegek, akik esetleg fertőzöttek is
- A gyógyszergyárok az aktivisták mellé állnak

Az első jelölt - AZT (1)

- Azidotimidin (AZT) az egyik ígéretes irány (1985-től)
 - egy reverztranszkriptáz-gátló
- Az AZT klinikai tesztelése kezdetben elhúzódik:
 - Felmerül, hogy ha nagyon ígéretes a gyógyszer, akkor miért kell tovább tesztelni, miközben évente több ezerrel nő a halálos betegek száma, és egyre több a halálos áldozat is?
 - Megfogalmazódik, hogy ilyen esetekben nem biztos, hogy indokolt egy placebóval kontrollált klinikai kettősvak kísérletekre épülő vizsgálat

Az első jelölt - AZT (2)

- **Kezdeti sikerek:** úgy tűnt, hogy az AZT megállítja a HIV vírus továbbterjedését
- **Problémák:**
 - Mivel az AZT a vírusokat úgy fékezi, hogy megállítja a DNS-szintézist, féltő volt, hogy árthat az egészséges sejteknek is
 - A lehetséges mellékhatásai komolyak: **csontvelőgyulladás, leukémia, májkárosodás és szívizomleállás...**
- **Etikai dilemma:**
 - Ha túl hamar dobják piacra, ezeket a mellékhatásokat kockáztatják
 - Ha tovább várnak, AIDS-betegek további ezrei halnak meg

Az AIDS aktivizmus válasza az AZT kísérletben (1)

- Az aktivisták a klinikai vizsgálatok etikátlanságára hívták fel a figyelmet:
 - A placebóval végrehajtott kísérletek folyamán a kísérleti és a kontroll csoport eredményeit kell összevetni
 - A tesztelt gyógyszer akkor bizonyul megbízhatónak, ha idővel minél markánsabb különbség mutatkozik a kísérleti és a kontroll csoport között
 - Következésképpen: a siker egyik indikátora az, ha az idő múlásával egyre többen halnak meg a vizsgálat során a kontrollcsoport tagjai közül (miközben a kísérleti csoport állapotában egyre nagyobb mértékű javulás mutatkozik)

Az AIDS aktivizmus válasza az AZT kísérletben (2)

- A beteg csak úgy juthat hozzá a piacra dobás előtt a gyógyszerhez, ha részt vesz a vizsgálatban:
 - Azonban a kettős vak kísérlet során a betegek nem tudják, hogy a kísérleti, vagy a kontroll csoportba tartoznak-e
- A betegek reakciója:
 - A gyógyszerek egymás közötti cseréje
 - A placebo-készítmények felismerésére kidolgoznak eljárásokat
 - gyakran szimpatizáló orvosok, gyógyszerészek is osztanak tanácsokat ezek felismerésével kapcsolatban
 - Mindez a klinikai vizsgálatok kudarcához vezet: a korábbi áldozatok a nagy semmiért voltak

Az AIDS aktivizmus válasza az AZT kísérletben (3)



- Martin Delaney aktivista, egykori papnövendék, gyógyszercsempész, üzletember áll a mozgalom élén
 - Korábbi májgyulladását csak olyan áron tudta kikezeltetni, hogy maradandó idegkárosodást szenvedett a lába
 - Szerinte megérte (halál vs. idegkárosodás)
- Azért harcolt, hogy a betegek ilyen esetekben jogában álljon választani
- Az orvos-beteg viszony lassan megváltozik:
 - Eleinte az ehhez hasonló esetekben a gyógyszerek mellékhatásának ellenőrzését szigorították
 - De végül Delaney érvei győztek: a betegeknek nagyobb választási szabadságot kell biztosítani

Az aktivisták céljai

- Gyorsítani az új gyógyszerek engedélyezését
- Elérni, hogy többen juthassanak gyógyszerhez a vizsgálaton kívül
- Emberségesebb vizsgálatok biztosítása
- Beláttatni, hogy nincs szükség placebo vizsgálatra
 - az etikai problémákon túl a betegek halálfélelemből fakadó engedetlensége miatt ez a módszer értelmetlen

John James aktivista javaslata

- A kontrollcsoport helyett a kutatók a vizsgált alanyok jelenlegi állapotát vessék össze a korábbival
- A kezelt betegek állapotát vessék össze olyan betegek állapotával, akik szabadon úgy döntöttek, hogy a teszt eredményét kivárlják, vagy más gyógyszereket választanak
- A betegek ne csak kísérleti nyulak legyenek, hanem tevőlegesen is vegyenek részt a vizsgálatokban

Az aktivizmus eredménye

- 1987. március 20. az aktivistáknak köszönhetően az AZT-t a három fázisú vizsgálat nélkül forgalomba hozzák:
 - A szer hatékonyságának felfedezése és jóváhagyása között csak 25 hónap telt el, ami egyedülálló a gyógyszerkutatás történetében
- Hamarosan kiderült, hogy a készítmény, bár nagy mértékben gátolja a vírus terjedését, de nem szünteti meg azt
 - Azonban szinte teljes mértékig képes megelőzni a magzati fertőzést



Laikus szakértők (1)

- Az AZT tehát nem végleges megoldás
- Az idő sürget, további készítmények vizsgálatára van szükség
- Az aktivisták egy része be akar kapcsolódni a kutatásba

Laikus szakértők (2)



- Az aktivista betegek felfedezik, hogy bár elméleti tudásuk eltörpül a szakemberekéhez képest, de a betegségük lefolyásáról – esetleg más tényezők és a saját betegségük összefüggéseiről – nyilvánvalóan ők rendelkeznek több ismerettel
 - Az eset hasonló, mint mikor a sportolók igen nagy tapasztalattal rendelkeznek saját testük és a különféle edzésmódszerek, a táplálkozás és a teljesítmény, a közérzet összefüggéséről
- Ezt a tapasztalatot nagy mértékben kiegészítheti, amikor az érintettek a szaklapokból elméleti tudásra is szert tesznek

Laikus szakértők (3)

- Egyre több szakember kezdi értékelni azoknak az Aktivistákat, akik nem csak kívülről bírálják az Orvostudomány vizsgálati módszereit, hanem erőfeszítéseket tesznek a kutatók álláspontjának megértésére
- Egyre több képzett aktivista jelenik meg tudományos konferenciákon
- Az ismeretek cseréjének köszönhetően a tudás mindkét oldalon bővült

Laikus szakértők (4)

- Változások a másik oldalon is történtek több aktivista álláspontja módosult:
 - Többen úgy gondolták, hogy a korábban kritizált klinikai eljárások mégiscsak jók, és szükség van kettős vak kísérletekre
 - Maga Martin Delaney is felülbírálta korábbi nézeteit a tudománnyal, és a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatban *„az az igazság, hogy sokkal több időbe telik megtalálni a válaszokat, mint korábban gondoltam”*
 - Ezeket a megnyilatkozásokat sok aktivista az ügy elárulásának tekintette
- Több laikus szakértő aktivista tudományos pályára lépett

Konklúziók

- A szakemberek és a laikusok együttműködése igen termékeny lehet tudományos szempontból
- A tudományos szaktudás (bizonyos szintig)– kellő erőfeszítéssel és kitartással– elsajátítható a korábban laikus számára is (de ennek erős korlátai vannak!)
- A laikusok az elsajátított tudományos tudás birtokában idővel beláthatják azt, hogy a korábban feleslegesnek gondolt eljárások gyakran korántsem értelmetlenek

**Találkozunk
a következő
órán!**