

1. poglavje

ETIČNA VPRAŠANJA PRI MEDICINSKEM RAZISKOVANJU

Matjaž Zwitter

Uvod

Rdeča nit vseh prispevkov v tem učbeniku je, da brez sistematičnega raziskovanja v medicini ni napredka. Ni torej vprašanje, ali naj raziskujemo, temveč je vprašanje, kako naj izvajamo raziskave, da bo ob tem kar najmanj »etičnih stroškov«.

Prispevek vključuje kratek oris posameznih vrst kliničnih raziskav z etičnega zornega kota. Osrednji del je namenjen etični analizi kliničnega raziskovanja s stališča vseh, ki so v to dejavnost vključeni: bolnikov v raziskavah, zdravnikov ter drugega zdravstvenega osebja, zdravstvenih ustanov, bolnikov izven raziskav, bodočih bolnikov in celotne družbe. Zadnji del je namenjen praktičnim napotkom za vse, ki se želijo aktivno vključiti v raziskovalno delo.

Etični vidiki različnih kliničnih raziskav

Retrospektivne raziskave

Retrospektivne raziskave so raziskave, ki jih lahko postavimo nekje vmes med dobro klinično prakso in medicinskim raziskovanjem. Dobra klinična praksa zahteva nenehno spremljanje rezultatov lastnega dela. Ob vsaki pobudi za spremembo ustaljenega načina dela pa se pojavi potreba po predstavitvi izhodiščnega stanja, to je izkušnje z dosedanjim načinom diagnostike ali zdravljenja. Temelj vsake uvedbe nove metode in vsake prospektivne klinične raziskave je predstavitev dosedanjih rezultatov, na katerih temelji potreba po spremembi.

S stališča etike je pri retrospektivnih raziskavah pomembno dvoje. Na prvem mestu je varstvo osebnih podatkov. Za retrospektivno analizo podatkov zdravstvene obravnave individualno soglasje bolnikov ni potrebno, ampak zadostuje odobritev etične komisije. Če bi, na primer, umrle osebe izključili iz analize, ker zanje ne bi mogli pridobiti soglasja, bi takšna doslednost vodila v neverodostojno analizo, pristranost, saj bi zajela le populacijo z nadpovprečno dobro prognozo. Če izhajamo iz stališča, da individualno soglasje bolnika ali njegovih svojcev ni potrebno, pa moramo seveda kljub vsemu zagotoviti ustrezno zaščito osebnih podatkov. Raziskovalec je osebno odgovoren, da imajo dostop do osebnih podatkov izključno člani ožje raziskovalne ekipe in da je vsako posredovanje podatkov izven tega ožjega kroga možno le v anonimizirani obliki.

Drugo pomembno pravilo se dotika avtorstva. V skladu s priporočili *Mednarodnega odbora urednikov medicinskih revij* (angl. International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) je lahko soavtor publikacije, ki izvira iz retrospektivne analize, le tisti, ki pomembno doprinese k načrtovanju raziskave, zbiranju podatkov in ki sodeluje pri interpretaciji rezultatov.

Faze kliničnega preskušanja

Faza I

V našem okolju so klinične raziskave faze I redkost. V onkologiji te raziskave običajno vključujejo bolnike z rakom, pri katerih so standardne možnosti zdravljenja izčrpane oziroma pri katerih ni na voljo učinkovitih zdravljenj. Pomembna etična težava te faze je razkorak med pričakovanji bolnika in verjetnostjo, da bo zdravljenje res koristno. Bolniki se za novo zdravljenje odločajo, ker drugega, že uveljavljenega zdravila oziroma zdravljenja ni. Za zdravljenje se odločijo v upanju, da jim bo prav to, novo, pa čeprav na ljudeh še nepreiskušeno zdravilo, pomagalo. Povprečna verjetnost, da se v fazi I preskušanja tumorsko breme zmanjša, je približno 7–10 %. Gre namreč za bolnike, katerih bolezen je običajno odporna na standardno zdravljenje, poleg tega pa v tej fazi preskušanja še ni na voljo podatkov o farmakokinetiki in toksičnosti, zato se lahko zdravljenje prične z zelo nizkimi odmerki zdravila. Večina bolnikov tako od sodelovanja v kliničnih raziskavah faze I nima koristi.

Faza II

S stališča etike so raziskave faze II najmanj problematične. Tudi v te raziskave so običajno vključeni bolniki, za katere ni na voljo učinkovitih možnosti standardnega zdravljenja. Na osnovi predkliničnih raziskav in izkušenj iz raziskav faze I zdravniki domnevajo, da bo morda nova oblika zdravljenja pri izbrani bolezni učinkovita. Bolnik in zdravnik imata enak cilj: kar najbolj uspešno in hkrati varno zdravljenje.

Pomemben etični pomislek je povezan s pošteno predstavitvijo rezultatov in ta se prične že pri vključevanju bolnikov v raziskavo. Še zlasti v raziskavah, ki potekajo le v enem centru, je treba vso pozornost nameniti pravilni registraciji bolnikov. V preteklosti se je že dogajalo, da so raziskovalci nekatere »manj ugodne« bolnike naknadno izključili iz raziskave ter jih niso vključili v analizo in v končno, objavljeno poročilo. Tako so prikazali lažno boljše rezultate (večja učinkovitost, manjša toksičnost). Nujno je torej, da registracijo bolnikov potrdi od raziskovalcev neodvisna oseba, ki tudi zagotovi, da nihče

od vključenih iz raziskave ni naknadno »izključen«. Dejstvo je, da so pri vsaki ustrezno izpeljani raziskavi izjeme, ki niso sledile protokolu, kar mora biti v poročilu jasno razvidno. Dva bolnika sta na primer naknadno preklicala soglasje, enemu se je stanje nenadoma poslabšalo in sploh ni pričel z zdravljenjem, trije so imeli po prvem ciklu zdravljenja hude neželene učinke, zaradi česar je bilo treba nadaljnje zdravljenje prekiniti. Takšni zapisi ne kažejo na slabo načrtovano raziskavo, ampak nasprotno – zapis o takšnih odstopanjih od protokola le potrjuje, da je bila raziskava izpeljana pravilno.

Poleg raziskav faze II z enim samim načinom zdravljenja poznamo tudi randomizirane raziskave faze II. Z etičnega stališča so podobne raziskavam faze III.

Faza III

Randomizirane klinične raziskave faze III so najmočnejše orodje kliničnega raziskovanja, hkrati pa so z etičnega zornega kota najbolj težavne. **Iskrena negotovost** (angl. equipoise) glede prednosti ene ali druge oblike zdravljenja je ključna zahteva, da smemo bolniku predlagati vključitev v randomizirano raziskavo. Če zdravnik iz kakršnega koli razloga meni, da je za konkretnega bolnika primernejše eno od zdravljenj, ki jih sicer predvideva randomizirana raziskava, naj brez randomizacije to zdravljenje, če je seveda na voljo, bolniku predlaga. Iskrena negotovost ne pomeni, da zdravnik ne sme upati ali domnevati, da je eno zdravljenje boljše od drugega – ne, takšna domneva je osnova za načrtovanje klinične raziskave faze III. Vsaka randomizirana raziskava temelji na domnevi, da bo, na primer, zdravljenje A za 10 ali 20 odstotkov uspešnejše od zdravljenja B. Dokler domneva ostaja domneva, je z etičnega stališča ustrezna. Težava pa nastopi, ko se domneva prevesi v precejšnjo verjetnost. Pri tem igra ključno vlogo čas vključevanja novih bolnikov: daljši ko je čas vključevanja bolnikov v raziskavo, bolj se domneva spreminja v verjetnost. Vzemimo, da smo načrtovali klinično raziskavo s 400 bolniki, po 200 v vsaki skupini zdravljenja. Vključevanje bolnikov poteka počasi in po enem letu imamo vključenih le 50 bolnikov: od 25 v skupini A je živih še 18, od 25 vključenih bolnikov v skupino B pa je živih še 8. Statistična ocena pokaže, da razlika še ni statistično značilna. Naj torej nadaljujemo z randomizacijo? Naj bolnikom še naprej zatrujemo, da niti malo ne slutimo, katero zdravljenje je

boljše? Naj naslednjemu bolniku zamolčimo, da so kolegi iz neke druge države na nedavnem kongresu predstavili zelo podobno raziskavo in dokazali, da je zdravljenje A uspešnejše? Ali kot zlati preskus etičnosti: bi svojcu predlagali vključitev v takšno raziskavo?

Pri kliničnih raziskavah faze III je torej ključno, da je obdobje vključevanja bolnikov čim krajše. S tem se v kar največji meri izognemo težavam, ki lahko nastopijo, če vmesni rezultati naše lastne raziskave in poročila podobnih raziskav drugih raziskovalcev ogrozijo našo iskreno negotovost. Običajno potek klinične raziskave faze III nadzoruje *Odbor za spremljanje podatkov in varnosti* (angl. Data and Safety Monitoring Board, DSMB), ki je od sponzorja neodvisen organ, v katerega je vključenih več različnih strokovnjakov. DSMB periodično presoja dobrobit in varnost novega zdravljenja ter glede na ugotovitve sponzorju nato predlaga nadaljevanje raziskave, spremembo izvedbe raziskave ali predčasno prekinitev raziskave.

Poleg spoštovanja načela iskrene negotovosti je za korektno izvedbo randomizirane raziskave ključen način **randomizacije** bolnikov. Nesprejemljivi so vsi načini, ko bi lahko zdravnik že vnaprej vedel, v kateri skupini bo bolnik. Nesprejemljivo je torej razvrščanje bolnikov v enakomerni, izmenični shemi ali po dnevih v tednu, datumu, abecedi. Pomembno je, da niti bolnik niti zdravnik vnaprej ne veda, v katero skupino zdravljenja bo bolnik razvrščen. Šele po registraciji bolnika lahko tretja oseba (na primer sodelavka v enoti za klinično raziskovanje ali pa klicni center pri mednarodni raziskavi) po sistemu računalniško generiranih naključnih števil raziskovalcu sporoči skupino zdravljenja.

Medicinsko raziskovanje kot križišče interesov

Ko govorimo o etiki kliničnega raziskovanja, najpogosteje mislimo le na etičnost v odnosu do bolnikov, ki sodelujejo v raziskavah, vendar pa raziskovanje posega v interese in pravice mnogo širšega kroga ljudi.

Bolniki v raziskavi

Temeljno, vendar ne edino etično vodilo je soglasje bolnika na osnovi dobrega razumevanja raziskave. Bolnik mora pred vključitvijo v raziskavo prejeti celovito informacijo in tudi ustno pojasnilo raziskovalca. Šele po tem podpiše **soglasje za sodelovanje v raziskavi** (ozaveščen pristanek, informirano soglasje, informirana privolitev). Poudarek, da mora biti soglasje prostovoljno, se zdi odveč, pa vendar ni tako. Bolnik mora imeti vedno tudi zanj sprejemljivo možnost obravnave izven raziskave. Z etičnega in tudi pravnega stališča torej ni dopustno, da bolnik nima alternativne možnosti, kajti v takšnem primeru ne moremo govoriti o svobodni odločitvi.

V procesu zaprosila za bolnikovo soglasje je ključnega pomena razumljiva informacija. Ta mora biti napisana v bolniku jasnem, razumljivem jeziku. Ne sme biti preobsežna in ne sme vključevati bolniku tujih, strokovnih izrazov. Kadar so ti neobhodni, mu morajo biti dodatno razloženi. Priporočljivo je, da besedilo informacije ne presega nekaj strani (npr. največ štiri do šest strani); če to ni mogoče, je priporočljiva vključitev povzetka. Kadar raziskava vključuje tudi starejše bolnike, naj bo jim prilagojena velikost pisave, ki naj bo velikost pisave 12 ali več.

Ob pisni informaciji je bistveno tudi ustno pojasnilo. Zdravnik raziskovalec naj v pogovoru z bolnikom povzame bistvene cilje in postopke raziskave ter bolniku predstavi njegovo vlogo, prednosti in tveganja sodelovanja.

Z znanstvenega stališča je pogosto nujno, da protokol raziskave vključuje dodatno diagnostiko, ki za zdravljenje posameznega bolnika ni pomembna, bo pa morda omogočila boljšo razlago rezultatov. Smiselno in priporočeno je,

da so dodatni postopki terminsko čim bolj usklajeni z rutinsko diagnostiko in pregledi bolnika. Kadar protokol raziskave zahteva številne dodatne obiske, preglede bolnika, je lahko to za bolnika tudi finančno pomembno breme. Pri načrtovanju take raziskave je smiselno vključiti tudi možnost finančnega poplačila dodatnih, z raziskavo povezanih stroškov.

Zdravljenje v okviru klinične raziskave prinaša bolniku nekatere prednosti, na primer natančnejšo diagnostiko ali pa novo in morda uspešnejše zdravljenje, ki izven raziskave ni dostopno. Celo bolniki, ki so v randomizirani raziskavi razporejeni v skupino s standardnim zdravljenjem (kontrolna skupina), imajo lahko od sodelovanja v raziskavi korist (npr. boljši dostop do diagnostike).

Brez dvoma je vključitev v dobro načrtovano klinično raziskavo etično sprejemljiva. Današnjim bolnikom koristijo izkušnje in rezultati preteklih kliničnih raziskav. Na tej osnovi smo danes v zdravljenju uspešnejši kot pred nekaj desetletji. Gre za nekakšno »medgeneracijsko solidarnost«, zato upravičeno zagovarjamo stališče, da imajo tudi današnji bolniki moralno zavezo, da s sodelovanjem v kliničnih raziskavah pripomorejo k uspešnejšemu zdravljenju bodočih generacij.

Bolniki izven raziskave

Redko kdo pomisli, da lahko številne klinične raziskave prizadenejo tudi interes bolnikov, ki vanje niso vključeni. Če bi bili finančni, prostorski in kadrovski pogoji za delovanje zdravstva neomejeni, tega vprašanja ne bi bilo. Ker pa vemo, da smo pri vsaki odločitvi soočeni z omejitvami, to ne drži. Termini za diagnostiko ali pregled v ambulantni, proste postelje za hospitalizacijo, dostopnost zdravnika – vse to je bolnikom izven klinične raziskave pogosto težje dosegljivo kot tistim, ki so vključeni v študijsko zdravljenje.

Z etičnega stališča je nujno zagotoviti, da zaradi raziskave niso prizadeti interesi drugih bolnikov, zato je treba za izvajanje kliničnih raziskav zagotoviti dodatne diagnostične in terapevtske zmogljivosti.

Zdravniki in ostalo zdravstveno osebje

Klinično raziskovanje je nadgradnja vsakodnevnega, rutinskega dela. Kdor rutinskega dela ne opravlja, bo kot raziskovalec šibek. Vendar pa se vsi zdravniki z raziskovanjem ne ukvarjajo, zanj ne najdejo interesa, časa. Prav je, da zdravniki raziskovalci k temu spodbujajo ostale kolege in sodelavce, jih nenehno seznanjajo z rezultati svojega dela in jih tudi povabijo k sodelovanju, saj je klinično raziskovanje vedno timsko delo.

Zaključek

Klinično raziskovanje je edina zanesljiva pot do napredka v medicini, pri tem pa je ključno, da so rezultati verodostojni, prenosljivi v vsakodnevno prakso in da so novosti v diagnostiki in zdravljenju uravnotežene z ekonomskimi zmoglostmi družbe.

Z etičnega stališča je lahko verodostojnost okrnjena že v načrtu raziskave, še posebej pri randomiziranih kliničnih raziskavah. Zelo nazoren primer je taktična izbira kontrolne skupine. Kontrolna skupina je praviloma zdravljena z najučinkovitejšim standardnim zdravljenjem. Z etičnega stališča ni sprejemljiva uporaba zdravljenja, ki je manj učinkovito od najboljšega preverjenega zdravljenja, pa čeprav takšen odmik dopušča celo zadnja različica Helsinške deklaracije o etičnih načelih pri medicinskem raziskovanju na ljudeh.

Za prenosljivost novega znanja v vsakodnevno prakso je pomembno, da v raziskave zajamemo čim bolj reprezentativno populacijo bolnikov. Starejši bolniki, bolniki s pridruženimi boleznimi, otroci in ženske v rodni dobi so pogosto izključeni iz raziskav, zato moramo učinkovitost in varnost zdravljenja pri teh skupinah oseb še posebej pozorno spremljati, ko pride zdravilo v rutinsko klinično uporabo. Nujno je torej, da se pozornost in odgovornost proizvajalca določenega zdravila ne končata z uspešno registracijo zdravila, ampak nadaljujeta tudi v obdobju, ko je zdravilo že v vsakodnevni uporabi. To fazo raziskovanja imenujemo faza IV.

Številne klinične raziskave podpira farmacevtska industrija, kar ni narobe, vendar se je treba pri interpretaciji rezultatov zavedati, da slednja v prvi vrsti

vidi svoj interes. Tukaj je treba izpostaviti moralno in etično odgovornost tistih, ki skrbijo za dobrobit družbe. Njihova naloga je, da podprejo in namenijo javna sredstva predvsem za raziskave, za katere ni komercialnega interesa. Uvideti bi morali, da je tudi v finančnem pogledu mnogo ugodneje, če podpiramo od industrije neodvisno raziskovanje, kot pa da slepo sledimo spirali naraščajočih stroškov zdravljenja.

Viri

1. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Defining the Role of Authors and Contributors [spletna stran na internetu]. ICMJE; 2023 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: <https://www.icmje.org>.
2. Horstmann E, McCabe MS, Grochow L, Yamamoto S, Rubinstein L, Budd T, et al. Risks and benefits of phase I oncology trials, 1991 through 2002. *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):895–904.
3. Italiano A, Massard C, Bahleda R, Vataire AL, Deutsch E, Magné N, et al. Treatment outcome and survival in participants of phase I oncology trials carried out from 2003 to 2006 at Institut Gustave Roussy. *Ann Oncol*. 2008 Apr;19(4):787–92.
4. European Medicines Agency. Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. GUIDELINE ON DATA MONITORING COMMITTEES. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr [spletna stran na internetu]. London: European Medicines Agency; 2005 [pridobljeno 19.11.2023]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-data-monitoring-committees_en.pdf.
5. Stražišar Borut, Stražišar Branka. Informirano soglasje – pravica ali breme. *Zdravniški vestnik*. 2016; 85(4):283–95.
6. West J, Wright J, Tuffnell D, Jankowicz D, West R. Do clinical trials improve quality of care? A comparison of clinical processes and outcomes in patients in a clinical trial and similar patients outside a trial where both groups are managed according to a strict protocol. *Qual Saf Health Care*. 2005 Jun;14(3):175–8.
7. John Hopkins. Institutional Review Board. Informed Consent Guidance – How to Prepare a Readable Consent Form [spletna stran na internetu]. Baltimore: Johns Hopkins; 2016 [pridobljeno 19.11.2023] Dostopno na: https://www.hopkinsmedicine.org/institutional_review_board/guidelines_policies/guidelines/informed_consent_ii.html.
8. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191–4.