

KLINIČNE RAZISKAVE V ONKOLOGIJI

Doc. dr. Matjaž Zwitter, dr. med.

V onkologiji neprestano iščemo nova pota. Želimo si novih, uspešnejših metod pri preprečevanju in zgodnjem odkrivanju raka, diagnostiki in zdravljenju. Raziskovanje v onkologiji ni le sprejemljivo, z etičnega stališča je celo nujno.

V uvodu zapišimo opombi, ki se nanašata na vse vrste kliničnih raziskav. Najprej naj poudarimo, da je v skladu z etiko lahko samo znanstveno in strokovno odlično načrtovana študija z ugodnim ravnotežjem med tveganjem in koristjo, ki jo vodi kompetentna raziskovalna skupina. In kako naj zagotovimo, da raziskava res izpolnjuje te pogoje? Vsak predlog klinične raziskave mora skozi vrsto preverjanj najprej znotraj ustanove, kjer naj bi jo izvajali, nato pa še na državni ravni. Končno odločitev sprejmeta komisiji, ki nista odvisni med seboj: Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje in Komisija za klinična preskušanja pri Uradu za zdravila, ki prav tako deluje v sklopu Ministrstva za zdravje. Brez njenega soglasja raziskovalci ne smejo začeti z vključevanjem bolnikov. Res je, da je postopek zamuden in da traja nekaj mesecev. Res pa je tudi, da bi brez skrbne strokovne in etične ocene bolnike lahko prepustili nevarnosti zdravnikove nekritičnosti in izgubili vse prednosti, ki jih sedanjim in bodočim bolnikom prinašajo dobre klinične raziskave.

Druga uvodna opomba naj poudari, da gre bolnikom v klinični raziskavi v povprečju bolje kot tistim, ki bi enako zdravljenje prejeli zunaj raziskave. Vsi postopki diagnostike, zdravljenja in postopkov v primeru zapletov po zdravljenju so v raziskavi zelo natančno določeni. Zdravljenje je zato uspešnejše, resni ali usodni zapleti pa so redkejši kot zunaj raziskave. Sodelovanje v raziskavi torej bolniku neposredno koristi, pa čeprav bo morda prejel le običajno, "standardno" zdravljenje.

V prvem delu tega kratkega pregleda bomo predstavili postopke kliničnega raziskovanja. Omejili se bomo na študije, kjer sodeluje bolnik s svojim telesom in pri katerih je največ razprav o varovanju bolnikovih pravic. Pregled torej ne zajema študij epidemiologije in diagnostike ter retrospektivne študije zdravljenja, kjer so raziskovalni material le podatki o bolnikovi bolezni ali biološki material (na primer bioptični vzorci poprejšnjih odvzemov). Menim, da pri teh študijah ni potrebno individualno bolnikovo soglasje, raziskovalec in ustanova pa morata predvsem varovati zaupnost osebnih podatkov. Ta obveznost ne ugasne z morebitno smrtjo bolnika.

V drugem delu bomo pokazali, da je največ pomislekov o spoštovanju bolnikovih pravic posledica slabo opredeljene vloge vseh, ki sodelujejo pri kliničnem raziskovanju. Zavzeli se bomo za jasno opredeljeni vlogi kliničnega raziskovalca in pa zdravnika, ki se mu bolnik zaupa v zdravljenje. To naj zagotovi, da bo bolnikov individualni interes vedno pred interesi klinične raziskave.

Metode kliničnega raziskovanja

Diagnostične študije

Uvajanje novih metod v onkološko diagnostiko redko sproži pomembnejše etične pomisleke. Tveganje za bolnika je običajno sorazmerno majhno, tudi neprijetnosti so najpogosteje neznatne v primerjavi s težavami same bolezni in predvidenega zdravljenja. Ob tem lahko sodobnejša in natančnejša diagnostika bolniku koristi, saj omogoča natančnejše načrtovanje zdravljenja. Razumljivo pa je, da mora biti bolnik obveščen o predvidenem postopku in o vseh možnih neprijetnostih ali tveganjih in da ga v diagnostično študijo ne moremo vključiti brez njegovega soglasja (ki seveda ne pomeni tudi prevzemanja odgovornosti).

Klinične študije prve faze

Ključni trenutek pri preskušanju povsem novega zdravila je njegova prva uporaba pri ljudeh. To je klinična študija prve faze. Njen cilj je opredeliti farmakokinetične parametre, glavne stranske sopojava, varno območje odmerkov zdravila in najprimernejši način dajanja zdravila. V klinični študiji prve faze zabeležimo tudi ugodne – zaželene učinke zdravila, vendar v tej zgodnji fazi njegovega uvajanja to ni glavni cilj.

Pri večini zdravil so poskusne osebe v kliničnem poskusu prve faze zdravi prostovoljci, ki se jim farmacevtsko podjetje ponavadi materialno oddolži za sodelovanje v poskusu. Na temelju podatkov o učinkih novega zdravila pri poskusnih živalih določimo testno območje za enkratne odmerke zdravila. Pri prvih prostovoljcih začnemo poskus z zelo majhnimi odmerki zdravila (le odstotek pričakovanega učinkovitega odmerka), kasneje pa jih postopno povečujemo.

V preskušanje zdravil, ki naj bi učinkovala proti raku, ne vključujemo zdravih prostovoljcev, kajti ta zdravila so skoraj brez izjeme hudo strupena. Takojšnji stranski učinki na kostni mozeg, prebavila, ledvice, jetra, srčno mišico, kožo in sluznice lahko vodijo tudi do resnih zapletov, med poznejšimi posledicami zdravljenja pa je tudi vznik novega raka. Sodelovanje v kliničnem poskusu prve faze zato lahko predlagamo le bolnikom, ki so sicer še v zadovoljivem splošnem stanju, vendar ne poznamo preverjenega učinkovitega zdravljenja njihove bolezni.

Če jim realno in hkrati razumevajoče prikažemo njihovo stanje, večina bolnikov pristane na sodelovanje v kliničnem poskusu prve faze: upanje, da bo novo zdravilo morda vendarle učinkovito, je pač boljša izbira kot zanesljivo slaba prognoza. Prav v tem motivu bolnika pa vidimo možen izvor nesporazuma. Raziskovalec namreč želi predvsem določiti varen način dajanja zdravila, zato bi prvim bolnikom dajal po shemi le minimalne (in zato zanesljivo povsem neučinkovite) odmerke, bolnik pa stavi na možnost, da mu bo zdravilo pomagalo, kar pa je realno pričakovati le pri dovolj visokem odmerku zdravila. Z

drugimi besedami: če že tvegam, bom tvegala tako, da imam tudi možnost dobitka.

Osebnostno menim, da bi morali spoštovati motiv onkoloških bolnikov za sodelovanje pri preskušanju novih zdravil. Ob njihovem polnem soglasju in ob skrbnem zdravniškem nadzorstvu bi lahko že prvemu bolniku dali odmerke zdravila, ki so na spodnji meji predvidenega učinkovitega območja. Klinični poskus prve faze bi se s tem spojil z drugo fazo; priznajmo pa, da je razlika med prvo in drugo fazo že sedaj bistveno večja v teoriji kot v praksi. Z etičnega stališča bi bila tako situacija čistejša, saj bi oba – zdravnik in bolnik – vedela, kaj lahko pričakujeta od poskusa.

Klinične študije druge faze

V drugi fazi ocenjujemo učinkovitost zdravila pri posameznih boleznih in hkrati podrobneje ocenjujemo sopojave zdravljenja. Namen druge faze je torej opredeliti klinične situacije, kjer bomo kasneje (v klinični študiji tretje faze) primerjali novo zdravilo z do tedaj najboljšim standardnim zdravljenjem ter hkrati izločiti tiste potencialne indikacije, pri katerih novo zdravilo ni učinkovito in njegovo nadaljnje klinično preskušanje ni smiselno.

Tudi v drugi fazi kliničnega preskušanja novega zdravila so poskusne osebe bolniki, pri katerih ne poznamo preverjeno učinkovitega zdravljenja. Pričakovanja bolnika gredo lepo vstric s pričakovanji raziskovalca, zato ob upoštevanju polnega soglasja bolnika, strokovne utemeljenosti raziskave in kompetentnosti raziskovalne skupine ne vidimo etičnih pomislekov.

Klinične študije tretje faze

Klinične študije tretje faze – študije z naključno izbiro zdravljenja – vzbujajo največ pomislekov. Zato zasluži to področje poseben uvod in podrobnejšo osvetlitev.

Velikih odkritij je v klinični medicini relativno malo. Napredek v zdravljenju se pogosto kaže v postopnih izboljšavah, ki jih je mnogo težje ovrednotiti. Vse primerjalne analize s skupinami bolnikov, ki smo jih zdravili v preteklosti, ali z vzporednimi izkušnjami drugih načinov zdravljenja, trčijo na nepremostljivo oviro – težko primerljivost. Na izhod bolezni namreč poleg načina zdravljenja bistveno vplivajo številni prognostični dejavniki; celo če so enako opisani, se lahko na primer opredelitev stadija bolezni razlikuje v različnih časovnih obdobjih ali med posameznimi ustanovami.

Danes ustaljeni način za objektivno primerjavo različnih načinov zdravljenja so zato študije z naključno izbiro zdravljenja. Spisek vprašanj, ki so jih v preteklih desetletjih razrešile prav študije z naključno izbiro zdravljenja, bi bil predolg. Za primer naj zato navedemo le zdravljenje operabilnega raka dojke: danes vemo, da nudi zdravljenje z ohranitvijo dojke primerljive možnosti lokalne ozdravitve kot poprej običajna radikalna mastektomija, mnoge med bolnicami pa hkrati potrebujejo dodatno zdravljenje z adjuvantno kemoterapijo, ki jim zagotavlja večjo verjetnost ozdravitve.

Ni dvoma, da je naključna izbira zdravljenja hudo nenavaden pristop pri odločanju o pomembnem vprašanju. Mnoge pomembne odločitve v življenju sprejemamo po svojem najboljšem vedenju in "po občutku" in četudi za svoj občutek nimamo zanesljive ali znanstveno potrjene osnove, se ne odločamo za žrebanje. Posebnost odločanja v medicini je, da vemo, da bomo morda že čez kratek čas ob novem bolniku pred natanko isto dilemo. Današnje bolnike vključujemo v študije z naključno izbiro zdravljenja torej predvsem zaradi bodočih bolnikov.

Posamičnega zdravnika naj vodi pri razmisleku o etiki študij z naključno izbiro zdravljenja načelo negotovosti. Samo tedaj, ko je zdravnik glede izbire zdravljenja resnično negotov, sme bolniku predlagati vključitev v študijo; kadarkoli pa sluti, da je eden od načinov zdravljenja za konkretnega bolnika primernejši, naj se odloči za to zdravljenje in ne za študijo. Bolnik pa lahko v sodelovanju v študiji vidi možnost, da bo deležen prednosti najsodobnejšega zdravljenja, nekateri bolniki pa morda tudi žele altruistično pripomoči k napredku medicine.

Pogled v zakulisje te vrste kliničnih študij odkriva številne problematične točke tudi na praktični in ne zgolj na načelni ravni. Ker naj študija zajame več sto, včasih tudi več tisoč bolnikov, ne gre brez sodelovanja več ustanov in večjega števila raziskovalcev in zdravnikov. Vprašanje, ki ga študija odpira, je pogosto obrobno, kajti o čem bolj inovativnem v tako širokem krogu ni moč doseči soglasja. V protokolu študije sicer vedno predvidijo tudi bolnikov prost in obveščen pristanek na sodelovanje v njej, v praksi pa zdravnikovo pojasnilo pogosto ne osvetli razlik med zdravljenjem in sodelovanjem v kliničnem poskusu. Dvojna vloga raziskovalca in zdravnika ter njegova lastna dvojna vloga, o čemer bo beseda v nadaljevanju, ostaja torej bolniku nepojasnjena.

Omenimo naj še eno šibko stran kliničnih študij z naključno izbiro zdravljenja. Obdobje zajemanja bolnikov je skoraj brez izjeme daljše, kot je bilo sprva načrtovano. To nas neizbežno vodi v položaj, ko ima raziskovalec že prve izkušnje o učinkih enega in drugega zdravljenja, število do tedaj vključenih bolnikov pa še ni zadostno, da bi bila razlika statistično značilna in znanstveno prepričljiva. Tehnica se že jasno nagiba v eno stran, vendar tak vmesni rezultat ostaja prikrit tako sodelujočim zdravnikom kot seveda tudi bolnikom. V takem položaju pa je prekršeno načelo iskrene negotovosti, o katerem je že bila beseda.

Vloge v kliničnem raziskovanju

Zdravnik ali klinični raziskovalec

Na tem mestu ne bomo govorili o strokovni zahtevnosti zdravniškega poklica in o tem, da mora klinični raziskovalec obvladati vse bolj zahtevno metodologijo medicinskega raziskovanja; za našo razpravo zadostuje ugotovitev, da vsak zdravnik še ni klinični raziskovalec.

Temeljno vodilo pri razpravi o odgovornosti in etiki zdravnikovega ravnanja je interes posameznega bolnika. Po tem načelu naj se zdravnik ravna vselej, kadarkoli pride interes bolnika navzkriž z interesi širše družbe, medicinskega raziskovanja, svojcev, zdravstvene ustanove ali celo z zdravnikovimi osebnimi ugodnostmi. Kliničnega raziskovalca pa ne vodi interes posameznega bolnika. S prevzemom raziskovalnega projekta je njegova temeljna odgovornost znanstveno korektna izpeljava raziskovalnega projekta po točno vnaprej predvidenih smernicah.

Kadar sta obe vlogi združeni v eni osebi, lahko pride do konflikta interesov. Zdravnik, ki je hkrati tudi klinični raziskovalec, bo bolnike morda pretirano ali pristransko nagovarjal k pristanku za sodelovanje, vse v želji, da bi študija zajela zadostno število bolnikov za smiselno statistično obdelavo (prav to je pri mnogih študijah največji problem). Raziskovalno delo mu poteši osebne ambicije po napredku znanja, olajša napredovanje na delovnem mestu in neredko nudi tudi materialne ugodnosti; to zadnje je posebej izraženo pri kliničnih raziskavah, ki jih spodbuja farmacevtska industrija. Ob teh interesih zdravnika-kliničnega raziskovalca ni zagotovila, da bo ostal interes posamičnega bolnika še na prvem mestu.

Za varovanje pravic bolnikov v kliničnih raziskavah je torej nadvse pomembno jasno razlikovanje med zdravnikom, ki se mu bolnik zaupa in med kliničnim raziskovalcem. Kadar sta obe vlogi združeni v eni osebi, naj predpostavljeni (predstojnik oddelka, direktor) še posebej skrbijo, da bodo pri odločitvah o zdravljenju individualni interesi bolnika na prvem mestu.

Bolnik ali oseba v kliničnem poskusu

Jasno razumevanje dvojne vloge bolnika je ključno za zaščito njegovih pravic. Kadar bolniku ni jasna poskusna narava zdravlilnih postopkov, tudi ne uvidi, da pristanek na zdravljenje še ni tudi pristanek na sodelovanje v klinični raziskavi. Bolniku v takem primeru tudi ni jasno, da lahko iz raziskave prostovoljno in kadarkoli izstopi.

Magični obrazec, ki naj zagotovi, da se bolnik zaveda svoje vloge v medicinski raziskavi, je "obveščen pristanek bolnika" ali, v angleški literaturi, "informed consent"; temelj za tak obveščen pristanek na sodelovanje v klinični študiji pa je poprejšen odkrit pogovor o sami bolezni, o perspektivah zdravljenja in o bolnikovem stališču do dilem, ki se pojavljajo pri tem. Ob razpravi o vsebini informacije in njeni obliki – pisni ali ustni – naj bo vodilo izhodišče, da naj obveščen pristanek zavaruje bolnika in ne morda zdravnika ali farmacevtsko podjetje. V naših kulturnih razmerah je prav, da bolnik dobi pisno in laiku razumljivo informacijo. Zastrašujoč spisek redkih možnih zapletov je odveč, kajti odgovornost v vsakem primeru ostaja zdravniku. Prizadevali naj bi si za večjo avtonomijo bolnikov, ne da bi pri tem opustili osnovni cilj – delati dobro; brez upoštevanja tega načela lahko postane obveščanje bolnikov naravnost kruto.

Zavedati se moramo, da je komunikacija z bolnikom proces, ne pa enkratno dejanje. Bolnikom naj bo zato resnično stalno omogočeno zastavljanje vprašanj in tudi izstop iz študije.

Nekoliko provokativno naj na koncu zapišem tudi svoje mnenje o denarju. Klinični raziskovalci in zdravniki sodelujejo pri mnogih študijah brez vsakršne finančne spodbude, vodi jih le iskrena želja po napredku znanja. Posebej kadar se kot sponzor klinične raziskave pojavi farmacevtska industrija, pa prinaša zdravniku sodelovanje v raziskavi znatne finančne ali druge ugodnosti; denarna odškodnina za vloženo delo je običajno sorazmerna s številom bolnikov, ki so vključeni v študijo. Vprašamo se torej: farmacevtsko podjetje si obeta od klinične raziskave znaten dobiček, za svoje delo bo nagrajen tudi zdravnik – bolnik pa naj bo odpravljen le z zahvalo, da prispeva k medicinskemu napredku? Direktno finančno nadomestilo bolniku ni sprejemljivo, saj bi se nevarno približali prodajanju lastnega zdravja. Bolniki pa bi za sodelovanje v kliničnih študijah vendarle lahko dobili tudi finančno nadomestilo, ki bi ga obvezno podarili v dobrodelne namene, na primer za pomoč Društvu onkoloških bolnikov. Takšna praksa bi potrdila načelno stališče, naj bo bolnik partner in ne objekt v kliničnem raziskovanju, prispevala bi k bolnikovemu razumevanju njegove dvojne vloge in omogočila zbiranje sredstev za raziskave, ki so v interesu bolnikov in ne le farmacevtske industrije.

Končno je tu tudi vprašanje odškodnine bolniku v primeru nepredvidenih zapletov zdravljenja. Bolnik, ki mu je jasno, da sodeluje v kliničnem poskusu, se bo lažje odločil za tožbo, kajti svoj zahtevek bo usmeril na farmacevtsko podjetje in ne na zdravstveno ustanovo, od katere je odvisen zdaj in bo tudi v prihodnje.

Sklep

Zadnje stoletje je s skokovitim napredkom medicine vneslo hud nemir v poprej močno paternalistične odnose med zdravnikom in bolnikom. Vznik bolezni in njen izhod pogosto nista več stvar usode. Prvi, prej naključni kot načrtovani uspehi v preprečevanju in zdravljenju nalezljivih bolezni so zaplodili misel, da bo moč vplivati še na druge bolezni: rodila se je metodika sistematičnega medicinskega raziskovanja.

Zdravniki in drugi zdravstveni sodelavci nismo več edini, katerih glas kaj velja pri usmerjanju medicinskega raziskovanja: na odločitve vplivajo politiki, pa tudi vse močnejša farmacevtska industrija. Kljub temu pa zdravniku nihče ne more vzeti pravice in odgovornosti, da podvomi o etičnosti svojega ravnanja.

Ne le zaradi raziskovanja, ampak predvsem zaradi tehnološkega napredka sodobne medicine postaja paternalistični odnos do bolnika vse bolj vprašljiv. Če bi se moral v sklepu opredeliti za en sam nasvet pri prizadevanjih za etičnost medicinskega raziskovanja, potem bi bila to nedvomno beseda o nujnosti odkrite in stalne dvosmerne komunikacije z bolnikom.