

Kazimierz Szewczyk

Etyczna strona prób klinicznych fazy I w onkologii

Diametros nr 19, 185-207

2009

Artykuł został opracowany do udostępnienia w internecie przez Muzeum Historii Polski w ramach prac podejmowanych na rzecz zapewnienia otwartego, powszechnego i trwałego dostępu do polskiego dorobku naukowego i kulturalnego. Artykuł jest umieszczony w kolekcji cyfrowej bazhum.muzhp.pl, gromadzącej zawartość polskich czasopism humanistycznych i społecznych.

Tekst jest udostępniony do wykorzystania w ramach dozwolonego użytku.

Etyczna strona prób klinicznych fazy I w onkologii

Kazimierz Szewczyk

Na wybór tematu mojego artykułu wpłynęły trzy zasadnicze powody: rozpowszechnienie onkologicznych prób fazy I, waga i natężenie przenikających je konfliktów oraz fakt, że są one rodzajem soczewki ogniskującej istotne dla bioetyka cechy zachodniej cywilizacji. Analiza tych prób stanowi także dogodną okazję do refleksji nad wymienionymi powodami.

I. Przekształcanie się badań biomedycznych naukowych w przemysł produkcji nowych leków

Początek niebywale szybkiego rozwoju badań naukowych w medycynie przypada na lata 50. ubiegłego wieku. W ciągu następnych dwóch dekad przeobraziły się z na poły chałupniczej działalności, jaką były jeszcze do zakończenia II wojny światowej, w potężne przedsięwzięcie. Przekształcenia te dały silny bodziec rozwojowy przemysłowi farmaceutycznemu. Niejako w zamian, przemysł leków – stając się jedną z najbardziej dochodowych działalności współczesnego świata – uzyskał status głównego sponsora badań. Doprowadziło to do jego ścisłego złączenia z nauką uniwersytecką, łącznie z klinikami. Badawcze chałupnictwo stało się naukowym przemysłem.

Zwolennicy opisanego procesu integracji podkreślają, że dzięki niemu nauka uzyskała obfite źródło finansowania jej prac. Ich zdaniem, poddanie tego źródła regulacjom prawo-etycznym wystarczy do zachowania autonomii badań i badaczy¹. Natomiast krytycy obawiają się, że fuzja nauki i przemysłu doprowadzi do jej wchłonięcia przez partnera o wiele potężniejszego finansowo. Jeśli rzeczywiście dojdzie do „pożarcia” uniwersytetu przez „rekina” kompanii farmaceutycznych, wówczas finansowe zyski będące ich zasadniczym celem zdominują uniwersyteckie dążenie do prawdy, w klinikach mniej lub bardziej umiejętnie wżone z troską o pacjentów².

Niezależnie od trafności przewidywań krytyków, rosnący strumień pieniędzy pompowanych przez firmy farmaceutyczne do integrującego się z nimi uniwersytetu sprawia, że podstawowym zadaniem badań naukowych w biomedycy-

¹ Lewis i wsp. [2001] s. 783-785.

² Schafer [2004] s. 8-24.

nie stała się rejestracja i wprowadzenie na rynek nowych leków (produktów leczniczych). Badania naukowe w biomedycynie nieomal przekształciły się w przemysł produkcji nowych leków.

II. Ważniejsze kulturowe czynniki dominacji w biomedycznych badaniach naukowych prac nad nowymi produktami leczniczymi

Spośród wielu czynników sprzyjających zmienianiu się badań naukowych w biomedycynie w przemysł wytwórczy nowych produktów leczniczych najbardziej interesujące dla bioetyka są, moim zdaniem, determinanty kulturowe. Do najważniejszych, jak sądzę, należą:

1. Wyparcie śmierci ze świadomości jednostkowej i społecznej z jednoczesną jej medykacją. Philippe Ariès ten wyparty i zmedykowany wzorzec umierania nazywa śmiercią opaczną bądź zdziczałą. W końcu XIX stulecia zastępuje on dotychczas dominujący w Europie styl śmierci oswojonej (z rozbudowanym rytuałem społecznym i świadomością skończoności ludzkiego życia)³.

Medykacja polega na zawłaszczaniu przez lekarzy uprzednio wypartej śmierci. Nad procesem umierania i samą śmiercią pieczę sprawuje medyk, rzadko tylko i według swego profesjonalnego uznania dopuszczający pacjenta do tych fenomenów.

Wyparcie i medykacja skończoności znalazły swój partykularny wyraz w instytucji tzw. przywileju terapeutycznego. Zwalnia on lekarzy od obowiązku mówienia prawdy o niepomyślnym rokowaniu chorym umierającym, jeśli lekarz uzna, że prawda może zaszkodzić dobru podopiecznego. Instytucja przywileju terapeutycznego pojawia się w amerykańskim *Kodeksie etyki medycznej*⁴. Dokument ten opublikowany w 1847 roku był pierwszym zbiorem zasad praw i obowiązków lekarzy – ich deontologii – na którym wzorowały się następne kodeksy, także polskie.

Kodeks etyki medycznej w istocie zakazuje informowania chorych o „mrocznych prognozowaniach”. Należy je przekazywać przede wszystkim „przyjaciółom” pacjenta, a jemu samemu w wyjątkowych okolicznościach, jeżeli powiadomienie jest „absolutnie niezbędne”.

Art. 17 aktualnego polskiego *Kodeksu etyki lekarskiej* znacznie ogranicza omawiany przywilej, stwierdzając: „Wiadomość o rozpoznaniu i złym rokowaniu może nie zostać choremu przekazana tylko w przypadku, jeśli lekarz jest głęboko przekonany, iż jej ujawnienie spowoduje bardzo poważne cierpienia chorego lub

³ Ariès [1992] s. 549 i n.

⁴ AMA [1847].

inne niekorzystne dla zdrowia następstwa; jednak na wyraźne żądanie pacjenta lekarz powinien udzielić pełnej informacji”.

Ograniczenie przywileju jest zgodne z zasadą poszanowania autonomii pacjenta kluczową dla antypaternalistycznie zorientowanej bioetyki⁵. Jednakże – jak dowodnie pokazuje dyskusja toczona na forum „Diametros” o prawdomówności w medycynie – polskie środowisko medyczne skłonne jest traktować ujawnienie niepomyślnych rokowań jako zawsze niekorzystne dla dobrostanu pacjenta⁶.

2. Nasiloną w zachodniej kulturze lęk przed śmiercią – lęki tanatyczne wybuchają z gwałtowną mocą w połowie XVIII stulecia, przybierając postać trwającej niemal cały następny wiek trwogi przed pochowaniem za życia. Różne były przyczyny tego zjawiska. Za jedną z najważniejszych uznać można dechrystianizację śmierci. Pozbawiła ona śmierć dotychczasowych znaczeń czyniąc ją „ponurą negatywnością” bezsensu⁷. Siła i zasięg lęku przed pogrzebaniem za życia zmieniła także dotychczasową metaforykę śmierci. Skończoność z etapu wieńczącego doczesne bytowanie stała się przeciwniczką życia, jego – rzecz można – śmiertelnym wrogiem.

Z tanatyczną trwogą pojawiło się milczenie otaczające śmierć. „Pierwsi – jak pisze Ariès – zamilkli ludzie Kościoła i lekarze: sprawa stała się zbyt poważna”, aby o niej rozprawiać, jak to miało miejsce w poprzednich stuleciach, kiedy powszechną i modną literaturą były rozmaite poradniki dobrego umierania⁸.

Dechrystianizacja śmierci umożliwiła jej przejęcie przez medycynę. Milczenie lekarzy znalazło kodeksowy wyraz w przywileju terapeutycznym. Natomiast lęk przed śmiercią trwa do dziś, między innymi, w formie jednej z zasad dominującej w medycynie „ideologii szpitalnej”. Zgodnie z tym pryncypium „śmierć jest najgorszą rzeczą jaka człowieka może spotkać”⁹.

3. Kolejną ważną okolicznością sprzyjającą przekształcaniu się badań naukowych w biomedycynie w przemysł wytwórczy nowych produktów leczniczych były osiągnięcia Ludwika Pasteura. Kulturowy klimat ukierunkowujący ich społeczną recepcję ukształtowały determinanty wymienione w poprzednich punktach. I tak:

a. Opracowana przez niego teoria specyficznej przyczynowości (etiologii) chorób, wedle której każde schorzenie ma właściwą dla niego możliwą do ziden-

⁵ Gillon [2003] s. 307-312.

⁶ Debata [2005].

⁷ May [1977] s. 66.

⁸ Ariès [1992] s. 396.

⁹ Willson [1984] s. 37.

tyfikowania przyczynę, w świadomości społecznej złączyła w sposób jednoznaczny śmierć z chorobą, a tę z powodującym ją czynnikiem etiologicznym. Eliminując przyczyny chorób – zwalczamy także śmierć. Lekarz konkwistador chorób stał się zarazem pogromcą śmierci – śmiertelnego dotychczas wroga życia.

b. Do walki ze śmiercią służą mu stosunkowo proste środki, mianowicie leki, owe „magiczne pociski medycyny” za jednym strzałem zwalczające chorobę i powodowaną przez nią śmierć¹⁰.

c. Decydującą rolę medycyny i lekarzy w walce z chorobami i śmiercią bardzo umocniło zwyciężone powodzeniem szczepienie chłopca pogryzionego przez wściekłego psa. Odebrano je jak „kuszące muśnięcie nieśmiertelności”¹¹, dające nadzieję na niedalekie już zwalczenie bodaj wszystkich groźnych chorób za pomocą stosunkowo prostych zabiegów – przede wszystkim leków. Omawiane zdarzenia stworzyły kulturowy klimat dla kolejnej ważnej zasady ideologii szpitalnej. Mówi ona, że „wyleczenie choroby jest ważniejsze niż troska o ludzi”¹².

Po odkryciu penicyliny ikoną pocisków medycyny stały się antybiotyki. Rozczarowanie powodowaną przez nie opornością drobnoustrojów umocniło oczekiwania związane z badaniami genetycznymi. Nieco pejoratywnie mówi się nawet o „genetycyzacji” medycyny¹³, a w ślad za nią – całej kultury.

Po II wojnie światowej, wraz z nasycaniem medycyny wyrafinowaną techniką, popasteurowskie pragnienie realizacji utopii świata bez chorób zyskało dopełnienie w marzeniu o technologicznej nieumieralności¹⁴.

Zasadniczą funkcją tych pragnień i marzeń jest redukcja tanatycznych lęków. Obawiam się, że ich efektywność jest mizerna. Bez wątpienia jednakże dobrze służą przemysłowi farmaceutycznemu i wzmacnianiu medykalizacji kultury.

4. Ostatnią determinantą, jaką chcę zasygnalizować w opracowaniu, jest nastawienie zachodniej kultury na sukces mierzony głównie osiąganymi zyskami i ich ekonomiczną efektywnością, co wynika z prymatu w niej rozumu instrumentalnego, by użyć terminu Charlesa Taylora¹⁵. Efektywność osiągnięć w nauce najłatwiej jest mierzyć liczbą publikacji. „Publikuj, albo gin”¹⁵, gdyż od liczby publikacji zależy twój naukowy prestiż oraz sytuacja ekonomiczna, w tym również finansy kierowanej przez ciebie placówki badawczej.

¹⁰ Dubos [1962] s. 136 i n.

¹¹ Katz [1997] s. 302.

¹² Willson [1984] s. 35.

¹³ Hoedemaekers, ten Have [1998] s. 274.

¹⁴ Thomas [1991] s. 159.

¹⁵ Taylor [1996] s. 11 i n.

W przemyśle farmaceutycznym miernikiem sukcesu oraz warunkiem przetrwania jest zysk i skuteczność jego uzyskiwania. Przemysł sponsorując badania umożliwia publikowanie. Godziwe finansowanie prac przyczynia się do wzrostu liczby produktów leczniczych wdrażanych do praktyki. Między oboma przymusami-celami zawiązuje się obwód dodatniego sprzężenia zwrotnego służący ich coraz efektywniejszej realizacji.

Z warunku efektywności ekonomicznej wynika empirycznie potwierdzony wniosek, że środki proponowane do rejestracji nie zawsze służą poprawianiu zdrowotnego dobrostanu jednostek i społeczeństw, szczególnie w tych przypadkach, gdy jest to zadanie mało ekonomicznie opłacalne. W ten sposób efektywność ekonomiczna może negatywnie wpływać na swobodę badań naukowych¹⁶.

III. Proces badania produktu leczniczego

Prace nad uzyskaniem produktu leczniczego prowadzące do jego ewentualnego wdrożenia do praktyki są zazwyczaj długotrwałym i kosztownym procesem. Obejmuje on etap badań podstawowych, przedklinicznych i klinicznych, łącznie z badaniami wykonywanymi już po rejestracji leku. Badania przedkliniczne prowadzi się na modelach zwierzęcych, natomiast próby kliniczne wykonywane są z użyciem ludzi (probandów).

Etap badań klinicznych, w zależności od celu prób i zastosowanej metodologii, dzieli się na cztery fazy:

1. Faza I – stadium prób klinicznych nie mające celu terapeutycznego, lecz badawczy, co należy bardzo silnie zaakcentować. Służy ono zebraniu danych dotyczących metabolizmu produktu, toksyczności dla człowieka, wstępnych informacji o bezpieczeństwie jego stosowania oraz doborowi dawek do następnej fazy.

Omawiana faza stanowi kluczowe stadium badań ich etapu klinicznego, gdyż:

a. po raz pierwszy próbę przeprowadza się z użyciem ludzi. Probandami, z nielicznymi wyjątkami, są zdrowi ochotnicy, w niewielkiej liczbie zazwyczaj kilkudziesięciu osób. Warunek doboru zdrowych ochotników nakładany jest przede wszystkim nieterapeutycznym – badawczym – charakterem prób fazy I. Na etapie II spodziewane są również terapeutyczne oddziaływania leku.

b. Sprawuje rolę surowego sита selekcyjnego produkty lecznicze do dalszych faz badań klinicznych. Szacuje się, że „przepuszcza” ono tylko ok. 5 produktów na 100 badanych na etapie przedklinicznym¹⁷.

¹⁶ Viens, Savulescu [2004] s. 1-7.

¹⁷ Kimmelman [2007] s. 728.

2. Faza II – jej podstawowym zadaniem jest weryfikacja danych fazy I, ustalenie optymalnej dawki produktu używanej w kolejnych fazach oraz gromadzenie dalszych informacji o skuteczności i bezpieczeństwie leku. W fazie II, pomijając wspomniane wyjątki, po raz pierwszy podaje się lek osobom chorym. Liczba probantów dochodzi do kilkuset osób.

3. Faza III służy przede wszystkim potwierdzeniu skuteczności i bezpieczeństwa nowego leku. Prowadzona jest na większej grupie probantów liczącej kilka tysięcy osób.

4. W fazie IV bada się – w różnym celu, np. w kierunku monitorowania działań niepożądanych – produkty lecznicze, które przeszły pozytywnie poprzednie fazy i uzyskały pozwolenie o dopuszczeniu do obrotu.

IV. Specyfika prób klinicznych fazy I w onkologii

Wspomnianymi wyjątkami w doborze probantów do prób fazy I są badania z udziałem osób chorych. Wymusza je, najogólniej mówiąc, natura schorzenia, na którą badany jest lek oraz nasilone negatywne działania uboczne samego produktu. W dydaktycznym uproszczeniu badania te można podzielić na próby nieonkologiczne i onkologiczne, łącznie ze stosowaniem krwi pępowinowej w białaczkach.

Przykładami prób nieonkologicznych są badania genetyczne obejmujące terapię genową choroby siatkówki powodowanej mutacją odpowiedniego genu czy mające na celu zwiększenie odporności na HIV. Przypomnę, że terapia genowa polega na wprowadzaniu do organizmu materiału genetycznego na odpowiednich nośnikach (wektorach), np. wirusach. Próba nieonkologiczną nie będącą terapią genową jest ustalenie maksymalnie bezpiecznej dawki leku w schorzeniu neurologicznym (ataksji Friedreicha).

W referacie ograniczę się wyłącznie do onkologicznych prób fazy I. Zdecydowały o tym trzy istotne względy:

1. Rozpowszechnienie chorób nowotworowych pociągające za sobą zwiększenie liczby badań fazy I, zarówno o charakterze terapii genowej, jak – i przede wszystkim – prób produktów o działaniu cytotoksycznym.

2. Kojarzenie raka ze śmiercią. „Dla wielu [ludzi – K. Sz.] rak jest synonimem śmierci”, piszą amerykańscy autorzy¹⁸. W Polsce znikomą popularność badań profilaktycznych raka piersi i szyjki macicy przedstawiciele Narodowego Funduszu Zdrowia tłumaczą onkofobią kobiet. Do jej wzrostu, ich zdaniem, walenie przyczyniła się oświata zdrowotna oparta na strachu, np. billboardy z wielkim

¹⁸ Penson i wsp. [2005] s. 160.

napisem: „Co dziesięć lat z mapy Polski za sprawą raka piersi znika pięćdziesięciotysięczne miasto kobiet”¹⁹ (na stronie komentując, piękna medykalizacja Felliniego). Profilaktyka odwołująca się do strachu świadczy pośrednio o sile społecznej kancerofobii, jednocześnie stając się efektywnym czynnikiem indukującym lęk przed rakiem.

3. Niebezpieczeństwo groźnych skutków ubocznych badanych produktów. Jednym z istotnych zadań fazy I w onkologii jest wyznaczenie tzw. maksymalnie tolerowanej dawki. Cel ten pokazuje, że w terapii nowotworowej skuteczność leku częstokroć skorelowana jest z jego największą dawką, którą organizm chorego może znieść. Należy przy tym pamiętać, że znakomita większość substancji próbowanych w fazie I działa (cyto)toksycznie – zabijając komórki guza. Niszczą także komórki chorego w stopniu, który bada się właśnie w prowadzonej próbie. Mechanizm działania leków onkologicznych często polega na uszkodzaniu DNA. Stąd też badane produkty mogą oddziaływać kancerogennie. Relacja ryzyka do korzyści dla probantów, ważna dla etycznej aprobaty badań naukowych, zostaje silnie zaburzona na rzecz tego pierwszego.

Kojarzenie raka ze śmiercią i niebezpieczeństwo groźnych skutków ubocznych wpływa decydująco na specyfikę onkologicznych prób fazy I. Z etycznego punktu widzenia najważniejsze są, moim zdaniem, następujące cechy omawianych badań:

- a. dobór probantów spośród pacjentów w terminalnym stadium choroby nowotworowej,
- b. nadzieja na pozytywny efekt terapeutyczny badanego produktu, dużo większa niż w nieonkologicznych badaniach fazy I,
- c. obecność, nazwę go, „statystycznego tła terapeutycznie liczących się efektów” prowadzonych prób,
- d. skumulowanie w omawianej fazie konfliktów właściwych badaniom medycznym, a także zogniskowanie w niej wymienionych wyżej kulturowych wyznaczników dominacji przemysłu farmaceutycznego w biomedycznych badaniach naukowych. Według mnie, za tę „ogniskującą” cechę prób odpowiada przede wszystkim kojarzenie raka ze śmiercią budzącą lęk, zmedykalizowaną i wypartą za zasłonę milczenia przywileju terapeutycznego.

Groźba poważnych negatywnych działań ubocznych badanych produktów sprawia, że probantami fazy I prób onkologicznych „nigdy nie są zdrowi ochotnicy”²⁰, lecz wyłącznie osoby chore na nowotwory. Dodatkowym czynnikiem są

¹⁹ BK [2008]; Anonim [2008].

²⁰ Miller [2000] s. 35.

wymogi fizjologiczne wynikające z natury choroby nowotworowej stwarzającej unikalne warunki dla działania badanego produktu. Jednocześnie wymogi etyczne wynikające z badawczego charakteru prób nakazują, aby byli to probanci w terminalnym stadium choroby o prognozowanym czasie przeżycia trzy do czterech miesięcy, u których zawiodło dotychczasowe leczenie.

Dla porównywalności uzyskiwanych wyników istotny jest także dobór probantów spośród pacjentów o minimalnie klinicznie stabilnej kondycji. Ze względu na cytotoksyczne oddziaływanie produktów ważny dla kwalifikacji jest stopień zachowania funkcji wątroby, nerek i szpiku kostnego. W uproszczeniu rzecz ujmując, kandydat na probanta – choć umierający – nie może być skrajnie wyniszczony i powinien cieszyć się względnie dobrą kondycją zdrowotną.

Rozpowszechniona onkofobia, kojarzenie śmierci z rakiem w połączeniu z zasygnalizowanym na początku artykułu nasileniem lęków tanatycznych i z wiarą w magiczne pociski medycyny sprzyja wzrostowi nadziei na terapeutyczne oddziaływanie badanych produktów. Według określenia amerykańskiego onkologa Matthew Millera – dyrektora fazy I prób w Dana-Farber Cancer Institute, wiodącej placówce leczenia raka – ma ona wręcz charakter „desperackiej nadziei”²¹.

Oczekiwania probantów znajdują tylko nikłe uzasadnienie w danych statystycznych. Tworzą one wspomniane „statystyczne tło terapeutycznie liczących się efektów”. Istotne dla oceny korzyści leczniczej są wskaźniki dotyczące tzw. odpowiedzi całkowitej na lek, średniej całkowitej przeżywalności i śmiertelności powodowanej toksycznością produktu.

Odpowiedź całkowita obejmuje kompletne zniknięcie guza łącznie z 50 lub 30% jego zmniejszeniem. Odmiennosc wskaźnika spowodowana jest zróżnicowaniem skal oceny stosowanych przez badaczy. Wielkość tej odpowiedzi jest uzależniona od metodologii zastosowanej w próbie.

W próbie klasycznej stosuje się rosnące dawki produktu do każdej dawki przypisując na stałe grupę probantów. Jest to układ, w którym uczestnicy odnoszą najmniejsze korzyści terapeutyczne. Często modyfikacją jest stosowanie badanego produktu wraz z zarejestrowanym już lekiem (próby fazy I/II). Można też zwiększać dawki wewnątrz poszczególnych grup probantów.

W próbach o układzie klasycznym odpowiedź całkowita wynosi 4.4% nieznacznie tylko przekraczając granice błędu statystycznego. Dla wszystkich typów prób średnia całkowita odpowiedź osiąga 10.6% i waha się znacznie w zależności od zastosowanej metodologii²².

²¹ Tamże, s. 40.

²² Horstmann i wsp. [2005] s. 895-904.

Nowsze badania wykonane na mniejszej liczbie probantów i w jednym ośrodku pokazują, że średnia odpowiedź całkowita wynosi 7.6%. Średnia całkowita przeżywalność sięga 8.7 miesiąca, a średnia przeżywalność bez guza 2.8 miesiąca²³. Śmiertelność powodowana toksycznością według wszystkich znanych mi źródeł utrzymuje się na stałym poziomie 0.5%.

V. Problemy moralne związane z fazą I prób onkologicznych

Podstawowym źródłem problemów moralnych związanych z omawianym etapem badań są cechy specyficzne fazy I prób onkologicznych wymienione w poprzednim paragrafie. Wagę tych problemów powiększają zasygnalizowane na początku artykułu wyróżniki zachodniej kultury.

W pracy skupię się na następujących dylematach, według mnie, najbardziej interesujących z punktu widzenia bioetyka i filozofa medycyny:

- a. trudności z uzyskaniem świadomej zgody, będącej autonomicznym i podjętym ze zrozumieniem charakteru próby, aktywnym przyzwoleniem na uczestnictwo w procedurze,
- b. zacieranie różnicy między leczeniem a badaniem naukowym,
- c. zamazywanie odmienności między lekarzem-terapeutą a lekarzem-badaczem,
- d. korzystanie z prób onkologicznych fazy I jak z „magicznej karty” do wspólnej gry chorych, probantów, lekarzy-terapeutów i lekarzy-badaczy.

V. a. *Problemy z uzyskaniem w pełni świadomej zgody na uczestnictwo w próbie*

Nieterapeutyczny charakter prób fazy I sprawia, że etycznie wzorcową sytuacją byłby akces probantów do badań motywowany pobudkami altruistycznymi. Jednakże empiryczne dane pokazują, że jest to niezwykle rzadki motyw przystąpienia do prób. Jako główny powód praktycznie nie jest spotykany²⁴. Pojawia się więc podejrzenie, że potencjalni probanci wyrażają zgodę nie w pełni autonomicznie, lecz pod przymusem zewnętrznym bądź wewnętrznym.

Pod pojęciem „przymusu zewnętrznego” rozumiem naciski płynące z otoczenia pacjenta, przede wszystkim ze strony bliskich, lekarzy prowadzących i badaczy. Drugi rodzaj jest przymusem zinternalizowanym, płynie niejako z wnętrza osoby kształtowanej przez zastane warunki kulturowe. Jest to rodzaj nieodparcie atrakcyjnej zgody wynikającej z otrzymania propozycji psychologicznie bardzo trudnej lub wręcz niemożliwej do odrzucenia.

²³ Italiano i wsp. [2008] s. 787-792.

²⁴ Abdoler i wsp. [2008] s. 393.

Empiryczne dane wskazują na niewielki wpływ odczuwanego przez probantów przymusu zewnętrznego na ich decyzję uczestnictwa w próbie. I tak, 9% uczestników badań odczuwało presję wywieraną przez rodzinę, a 7% przez badaczy²⁵.

Większe oddziaływanie na udzielaną zgodę wydaje się mieć bardziej subtelny przymus wewnętrzny. Onkofobia, wyparcie śmierci i wiara w magiczne pociski medycyny daje okazję do mieszania kontekstu badawczego z leczniczym, szczególnie łatwego i zrozumiałego w odniesieniu do prób fazy I. Sprzyja ono zjawisku „terapeutycznego nieporozumienia”²⁶. Jest to błędne mniemanie probantów, że badawczy projekt, na uczestnictwo w którym osoba wyraziła zgodę, jest zaplanowany z myślą o jej indywidualnej korzyści. Nieporozumienie to czyni ofertę uczestnictwa w próbie nieodparcie atrakcyjną propozycją.

Nieco odmienną formą przymusu wewnętrznego jest nadmierny optymizm terapeutyczny probantów. Uczestnikami prób są – przypomnę – osoby doświadczające w zmaganiach z chorobą.

Dane z amerykańskich ośrodków onkologicznych pokazują, że są to probanci wykształceni (51% po studiach wyższych), świadomi innych opcji, np. opieki paliatywnej i generalnie oddzielający leczenie od badań naukowych. Ich nadzieja żywi się procentowymi wskaźnikami korzyści terapeutycznych fazy I. 63% ankietowanych uczestników prób deklaruje, że najważniejszą i najbardziej użyteczną dla nich wiadomością była informacja, czy „eksperymentalna terapia zabija komórki rakowe”. Ci doświadczeni chorzy, chwytając się jako probanci uzyskanej informacji, interpretowali ją zaskakująco optymistycznie. Tylko 3% probantów sądziło, że mało prawdopodobną opcją jest nieuzyskanie przez nich korzyści z próby. Jednocześnie 60% ankietowanych osób szacowało, że inni uczestnicy fazy I nie odniosą w niej istotniejszej korzyści mierzonej zmniejszeniem się guza²⁷.

Referowane amerykańskie badania nasuwają intrygujące wyjaśnienie nadmiernego optymizmu terapeutycznego, co do własnej choroby przy jednoczesnej dosyć realistycznej ocenie szans innych probantów. Jego podstawą może być silne kojarzenie raka ze złem śmierci samej i bezradnością jednostek wobec tego zła. 75% probantów – jak piszą autorzy badań – „zgłaszało umiarkowaną albo silną presję na uczestnictwo w próbach fazy I z powodu wzrostu raka”. Tyle samo (74%) uczestników prób mówiło, że czuliby się nawet „bardzo zaleknieni” gdyby nie otrzymywali jakiegось leczenia przeciwrakowego. Więcej niż 90% probantów

²⁵ Agrawal i wsp. [2006] s. 4479-4484.

²⁶ Glannon [2006] s. 252-255.

²⁷ Agrawal i wsp. [2006] s. 4479-4484.

zadeklarowało, że uczestniczyliby w próbach, nawet gdyby „eksperymentalny lek powodował poważne skutki uboczne, łącznie z 10% szansą śmierci”.

Śmierć od „leku na raka” okazuje się w dużej części mniejszym złem i mniej napawa niepokojem niż zgon spowodowany przez nowotwór. Podobnie, umiowanie w cierpieniach powodowanych leczeniem raka jest wyborem bardziej atrakcyjnym od relatywnie spokojnego umierania na nowotwór, np. w hospicjum. 81% probantów wiedziało o hospicjach jako alternatywie fazy I, jednakże tylko 6% poważnie ją rozważało jako opcję dla siebie.

Przywołane wyniki mogą, jak sądzę, usprawiedliwiać wysunięcie roboczej hipotezy, zgodnie z którą tanatyczna trwoga, kojarzenie śmierci z rakiem i nadzieja na jej i jego zwalczenie za pomocą magicznych pocisków medycyny – napędzając przesadny optymizm terapeutyczny – czyni z uczestnictwa w fazie I prób nieodparcie atrakcyjną propozycję nie do odrzucenia.

Pokazanie istotnej roli przymusu wewnętrznego na wyrażanie zgody każe bardziej krytycznie spojrzeć na wyniki badań dotyczące przymusu zewnętrznego, poprzez zadanie pytania: czy lekarze nie wywierają presji – nawet nieświadomie dla siebie i dla potencjalnych probantów – używając języka apelującego do oczekiwania i lęków uruchamiających przymus wewnętrzny?

Po zadaniu takiego pytania problematyka świadomej zgody staje się „problemem semantycznym”²⁸, co najmniej w interesującym nas obszarze prób onkologicznych fazy I.

Pojęcie „problem semantyczny” opisuje wagę terminów używanych przez lekarzy badaczy i terapeutów w rozmowach z kandydatami do badań. Dla pacjentów odmienne konotacje mogą mieć słowa „eksperymentalna terapia”, „eksperyment” oraz „badanie naukowe” na opis fazy I. Pierwsze zapewne pobudzi przymus wewnętrzny bardziej niż ostatnie, a być może również i drugie. Empirycznie stwierdzono zależność optymizmu terapeutycznego od typu pytania o korzyści z fazy I formułowanego przez badacza²⁹.

W pewnym uproszczeniu rzecz ujmując, wyróżnia się dwa typy pytań: częstościowe odnoszące się do statystycznych danych o prawdopodobieństwie zaistnienia faktów i pytania o charakterze przekonań dotyczące wiary uczestników próby w tyczące ich osobiście skutki badań.

W pierwszym typie pytanie brzmi: „Ilu ze 100 probantów biorących udział w próbie osiągnie według ciebie korzyść terapeutyczną?”. Natomiast w drugim

²⁸ Weinfurt i wsp. [2003] s. 334.

²⁹ Weinfurt i wsp. [2008] s. 575-581.

ma postać: „Jaka jest szansa, że osiągniesz korzyść terapeutyczną biorąc udział w próbie?”

Probandci, którym zadawano pytanie o charakterze przekonań udzielali odpowiedzi bardziej optymistycznych niż uczestnicy badań pytani o statystyczne prawdopodobieństwo dobroczynnych efektów. Autorzy w komentarzu do tych wyników stwierdzają, że poważnie chorzy są zapewne bardziej skłonni inwestować w wiarę w ich osobisty sukces w porównaniu z efektami w skali populacyjnej. Udzielane odpowiedzi na pytanie typu przekonania służą większości uczestników prób raczej jako wyraz nadziei, pozytywnego nastawienia i wiary, a nie jako wskaźnik ich zrozumienia sytuacji. Samo pytanie jest przede wszystkim okazją do „ozdrowieńczego wołania – zapewniania siebie i innych, że się osiągnie sukces”.

Zadanie pytania o typie przekonań, wyzwalając ozdrowieńcze wołanie jest efektywniejszym narzędziem indukowania optymizmu terapeutycznego w porównaniu z pytaniem częstościowym. Jego postawienie czyni ofertę udziału w próbie nieodparcie atrakcyjną propozycją dla terminalnie chorego pacjenta.

Zróznicowanie odpowiedzi na omawiane dwa typy pytań pomaga także zrozumieć pozorny paradoks referowanej wyżej odmienności w ocenie korzyści terapeutycznych własnych i innych probantów. Nawet jeśli uczestnik próby rozumie, że tylko ok. 5 chorych ze 100 uzyska całkowitą remisję guza, to i tak może żywić przekonanie, że on jako doświadczony pacjent ma nawet 90% szansę bycia jednym z tych pięciu. Ozdrowieńcze wołanie zyskuje złudną podbudowę statystyczną.

W świetle przedstawionych analiz zapewnienia autorów wielu studiów poświęconych etycznym aspektom prób fazy I w onkologii, że „pacjentom włączanym w nie zapewnia się właściwą świadomą zgodę”³⁰ wydaje się nieco przedwczesne, przynajmniej w części dotyczącej dobrowolności przyzwolenia. Nawet jeśli jest udzielane bez bezpośredniej presji zewnętrznej, to i tak świadome bądź nieświadome manipulacje językiem uruchamiają silny przymus wewnętrzny.

Stawia on pod znakiem zapytania także rozumienie tego na co się zgodę udziela. Mieszanie typów pytań i odpowiedzi oraz nadmierny optymizm terapeutyczny skłaniają do wniosku, że probanci w ich subiektywnym odczuciu zgadzają się na procedurę terapeutyczną rozpoznając jej badawczy status przede wszystkim w odniesieniu do pozostałych członków „populacji” uczestników prób.

Istotnie zmniejszyć wewnętrzny przymus i ułatwić zrozumienie przekazywanej informacji, moim zdaniem, mogą jedynie zmiany kulturowe zmierzające ku akceptacji ludzkiej skończoności.

³⁰ Agrawal, Emanuel [2003] s. 1075.

V. b. Zacieranie różnicy między leczeniem a badaniem naukowym

Jednym z czynników utrudniających te przemiany są właśnie onkologiczne próby fazy I sprzyjające zacieraniu różnicy między badaniem naukowym a leczeniem. Tymczasem „praktykowanie medycyny i prowadzenie badań naukowych do dwa różne przedsięwzięcia”³¹. Pojęcie „naukowe badanie terapeutyczne” zawiera wewnętrzną sprzeczność – jest oksymoronem³², czymś, co nie może istnieć, podobnie jak nie może istnieć drewniany kamień.

Rozpoznanie tego faktu było jednym z ważnych powodów likwidacji podziału eksperymentów na badawcze i terapeutyczne w najnowszej (ze stycznia 2000 r.) redakcji *Deklaracji helsińskiej*. Pojawia się w niej określenie „badania medyczne połączone z opieką zdrowotną”. Jak można się domyślać, zastępuje ono wycofane pojęcie „eksperymentowania terapeutycznego”.

Do likwidacji granic między leczeniem i nauką dąży tzw. akcesjonizm, usiłuje je chronić – protekcjonizm.

Zgodnie z nazwą, protekcjonizm jest podejściem chroniącym probantów przed niebezpieczeństwem niesprawiedliwego wykorzystywania w badaniach naukowych. Sprawiedliwość jest tu pojmowana jako ochrona uczestników studiów przed krzywdą i ryzykiem związanym z próbami klinicznymi. Regulacje etyczne i prawne badań naukowych w medycynie z wykorzystaniem ludzi zmierzają nawet w stronę „twardego protekcjonizmu” rygorystycznie chroniącego probantów³³.

Obecnie jednak protekcjonizm napotyka na coraz silniejszy opór akcesjonizmu – ruchu na rzecz większej dostępności prób. Twarda ochrona staje się protekcjonizmem umiarkowanym, a zdaniem części bioetyków, można nawet mówić o „wychyleniu wahadła” w stronę akcesjonizmu³⁴.

Akcesjonizm ma formę naukową i terapeutyczną. Pierwsza wyrasta z rzeczywistego niedoinwestowania naukowego pewnych grup społecznych, głównie dzieci i kobiet w wieku reprodukcyjnym. Reprezentanci tej formy sprawiedliwość definiują jako nakaz równego bez względu na wiek, płeć czy rasę dostępu do studiów naukowych.

Zwolennicy formy terapeutycznej akcesjonizmu – istotnej dla tematyki tego artykułu – próby kliniczne traktują jak świadczenia zdrowotne deficytowe i szczególnie cenne w ratowaniu życia, jak coś w rodzaju pierwszej stacji dializ urucho-

³¹ Katz [1993] s. 37.

³² Miller [2000] s. 41.

³³ Moreno [2001] s. 9-15.

³⁴ Mastroianni, Kahn [2001] s. 21-28.

mionej w 1961 r. w Seattle. Dostępnością tych świadczeń, podobnie jak dostępnością ówczesnych dializatorów, muszą rządzić reguły sprawiedliwej ich dystrybucji. Etycznym imperatywem powinno być podejmowanie wysiłków zmierzających do zapewnienia wszystkim potrzebującym tych dotychczas deficytowych usług, jaką są próby kliniczne fazy I, a niegdyś były dializatory. Tendencje akcesjonistyczne są szczególnie nasilone w badaniach onkologicznych i kardiologicznych.

Umacnianiu się akcesjonizmu terapeutycznego służy praktyka środowisk medycznych sprzyjająca zacieraniu odmienności między badaniem naukowym i leczeniem. Widać ją w podejmowaniu wysiłków „heroicznej” walki ze śmiercią i w tendencji do bagatelizowania różnicy między ryzykiem dla probanta wynikającym z prowadzenia prób naukowych i ryzykiem dla pacjenta związanym z nieodłączną w medycynie niepewnością rezultatu.

Skłonność do uporczywej terapii skończoności zwięźle podsumowuje nestor polskiej medycyny Kornel Gibiński, stwierdzając ze smutkiem: „lekarze leczą śmierć”. Gdy zaczęliśmy „poznawać, czym jest życie, zamarzyliśmy, by je jak najdłużej utrzymać. Zaczęliśmy walczyć ze śmiercią”³⁵. Onkologiczne próby fazy I stają się w ocenie przedstawicieli cywilizacji silnie łączącej śmierć z rakiem wielce przydatną bronią w zmaganiach ze skończonością.

Zacieraniu fundamentalnej – moim zdaniem – różnicy między ryzykiem związanym z badaniami naukowymi i niepewnością codziennej praktyki lekarskiej służą poglądy ilustrowane wypowiedzią hematologa Wiesława Jędrzejczaka.

Stwierdzenie Sławomira Zagórskiego, dziennikarza „Gazety Wyborczej”, „Przyzna Pan jednak, że ludziom źle się kojarzy samo słowo ‘eksperyment’. Jeżeli lekarz eksperymentuje, to znaczy, że nie jest pewien wyniku.” – prof. Jędrzejczak komentuje następująco: „A gdzie w medycynie lekarz ma stuprocentową pewność, że skutek jego działań będzie taki, a nie inny? Że pacjent NA PEWNO zareaguje w określony sposób? W tej dziedzinie nigdy nie ma całkowitej pewności – zwykle podanie aspiryny też jest do pewnego stopnia eksperymentem i też się może źle skończyć”.

W przywołanych zdaniach w sposób przesadny kojarzy się ryzyko związane z leczeniem, nawet banalnym, ze „stuprocentową pewnością” niezmiernie rzadko, jeśli w ogóle, osiąganą we wszelkich działaniach człowieka, nie tylko medycznych.

W kontraście do niepewności wiążącej się z ordynacją aspiryny Wiesław Jędrzejczak, mówiąc o „medycznych eksperymentach naukowych”, podkreśla korzyści odnoszone przez probantów i małe prawdopodobieństwo szkody: „Ci,

³⁵ Bochenek, Kortko [2006].

którzy biorą udział w testowaniu leków zyskują wielokrotnie. Po pierwsze, są tak dokładnie badani – przed, w trakcie i po – że aż mają tego dosyć. Po drugie, dzięki testom wielu polskich chorych ma taki sam dostęp do najnowocześniejszych terapii jak pacjent w najnowocześniejszych klinikach amerykańskich”. Wyliczenie korzyści kończy konkluzja: „każdy eksperyment ma swoją cenę. Bo choć to mało prawdopodobne, może się okazać, że nowy lek działa słabiej niż stary czy wręcz szkodzi”³⁶.

Zestawiając cytowane fragmenty można wręcz odnieść wrażenie, że podanie aspiryny jest bardziej ryzykowne niż uczestnictwo w próbie klinicznej. Również stosowany w wywiadzie zwyczaj nazywania i leczenia, i prób klinicznych eksperymentem przyczynia się do zamazywania różnic między terapią i badaniami naukowymi.

W wymiarze kulturowym kruszenie granicy między badaniem naukowym i leczeniem – będąc objawem determinant cywilizacyjnych wymienionych na początku artykułu – ze swej strony wzmacnia te czynniki. Szczególnie potęguje postawę wypierania śmierci i nadzieję technologicznej nieumieralności, za którymi kryją się lęki tanatyczne. Nieumieralność powinna być osiągnąta za pomocą magicznych pocisków medycyny bez względu na skalę rezultatów i wielkość finansowych kosztów batalii ze śmiercią.

Ilustratywnie dla referowanej postawy walki sprzyjającej kruszeniu granic między praktykowaniem medycyny i eksploracją naukową oraz służącej akcesjonizmowi terapeutycznemu jest zapewnienie minister zdrowia Ewy Kopacz złożone na konferencji prasowej w kwietniu 2008 roku, „że wszystkie leki [onkologiczne – K. Sz.], które mogą przedłużyć życie pacjentów choćby o tydzień lub dwa, bez względu na cenę znajdują się w katalogu leków dostępnych dla wszystkich”³⁷. Rodzą się pytania: czy lek przedłużający życie o tydzień lub dwa zasługuje na to miano i jak statystycznie tę skuteczność obliczyć? Złożone zapewnienie świadczy też o sile obu przywołanych wcześniej zasad ideologii szpitalnej.

V. c. Zacieranie różnicy między lekarzem-terapeutą i lekarzem-badaczem

Próby kliniczne fazy I efektywne w kruszeniu bariery między praktykowaniem medycyny i prowadzeniem badań naukowych prowadzą także do zacierania różnicy między lekarzem-terapeutą i lekarzem-badaczem. Pojęcia „lekarz-terapeuta” używam jako hasłowego określenia lekarza „praktykującego medycynę”. Jego podstawowym zadaniem jest dobroczynienie, które definiuję jako troskę

³⁶ Zagórski [2007] s. 8.

³⁷ Polska Agencja Prasowa [2008].

o pacjentów w ich zdrowiu, chorobie i umieraniu. Natomiast wiodącym celem badacza jest – również hasłowo rzecz ujmując – prawda i postęp w nauce i technologii medycznej. Ze względu na odmiennosc obu przedsięwzięć są to role społeczne bardzo konfliktogenne.

Cenną umiejętnością klinicysty jest unikanie konfliktu przy łączeniu obu tych ról. Jest ona tym cenniejsza, że omawiany konflikt wzbogaca się o jeszcze jednego aktora – przemysł farmaceutyczny. Akcesjonizm terapeutyczny urealnia zasygnalizowane na początku rozdziału niebezpieczeństwo „pożarcia” uniwersytetu przez przemysł i do podporządkowania dobra probantów, a także naukowej prawdy interesom nastawionych na zyski firm farmaceutycznych.

Jednym z bardzo ważnych zadań ciał nadzorujących i kontrolujących badania naukowe w medycynie – w Polsce nazywanych komisjami bioetycznymi – jest wydobywanie na jaw i monitorowanie ewentualnych potencjalnych konfliktów badacz – terapeuta – przemysł. Jednakże polskie ciała nie są do tej funkcji dobrze przystosowane. Skład komisji bioetycznych regulowany rozporządzeniem ministra zdrowia liczebnie preferuje lekarzy-specjalistów. Widoczna jest także przypadkowość w doborze członków nie będących lekarzami. Taka organizacja komisji może prowadzić do uprzywilejowania interesów badacza kosztem probantów. Odnosi się wrażenie, że autorami dokumentu kierowało naiwne przeświadczenie, że lekarz tylko dlatego, że jest lekarzem, zawsze dąży do dobra podopiecznych i nie jest podatny na konflikt ról³⁸.

W onkologicznych próbach fazy I właściwa praca komisji bioetycznych jest szczególnie pożądana. Do mieszania konfliktowych interesów dochodzi bowiem w tym typie badań ze szczególną łatwością. Pomieszanie to przenosi się na dalsze fazy prób.

V. d. Korzystanie z prób onkologicznych fazy I jak z magicznej karty

Łatwość mieszania i mylenia interesów w fazie I prób onkologicznych potęguje jej przydatność jako magicznej karty do wspólnej gry chorych, probantów, lekarzy-terapeutów i lekarzy-badaczy. Pozwala ona wszystkim wymienionym graczom uniknąć trudnych rozmów po wyczerpaniu się dostępnych opcji leczniczych. Zarysowany w poprzednich partiach tekstu klimat kulturowy, jaki panuje wokół raka i śmierci znacznie utrudnia te rozmowy. Częstokroć nierealne oczekiwania pacjentów nowotworowych żywione w odniesieniu do medycyny również rozmów tych nie ułatwiają.

³⁸ Szewczyk [2000] s. 60-69.

Chorym wspólne granie magiczną kartą pozwala na zachowanie wspomnianej „desperackiej nadziei” na kontrolowanie choroby. O trafności tego określenia przekonują zreferowane badania empiryczne.

Lekarzom prowadzącym chorych i lekarzom badaczom zaoferowanie umierającym pacjentom możliwości poddania się próbom fazy I, oprócz uniknięcia trudnych rozmów, daje także inne niebagatelne korzyści, co najmniej trojakięgo rodzaju.

1. Korzyść pierwsza – unikanie uczucia porażki i sięganie po „lek ostatniej nadziei i szansy”. W metaforyce walki popularnej w popasteurowskiej medycynie śmierć traktuje się jak przegraną. „Onkolodzy – jak pisze amerykańska pielęgniarka – nie lubią przyznawać się do porażki”³⁹.

Zapewne dzielą tę skłonność z większością klinicystów. Jednak kojarzenie śmierci z rakiem może sprawiać, że wyczerpanie się możliwości terapeutycznych w większym stopniu niż pozostali lekarze ujmują w kategoriach przegranej i mniej chętnie godzą się z taką porażką. Śmierć jest przez nich traktowana jak jedna z „opcji”, wedle określenia cytowanej przed chwilą autorki. Onkolodzy wybierają ją w ostateczności.

Propozycja rozważenia uczestnictwa w próbie pozwala uniknąć wyboru tej opcji oraz dyskomfortu moralnego i psychicznego związanego z poczuciem przegranej. Co więcej, jest ona traktowana przez obie strony – pacjenta i lekarza-terapeutę – jako swoiste przepisanie leku ostatniej nadziei. Przekonanie o oferowaniu probantom tego leku ostatniej szansy żywią także lekarze-badacze.

Za tezę o mocy wiary onkologów w „lek ostatniej nadziei i szansy” przemawiają, jak miemam, dwie wypowiedzi polskich lekarzy. Nadają one także wiarygodność wysuniętemu przypuszczeniu o niechęci medyków do pogodzenia się ze śmiercią i wyboru tej „opcji”.

Onkolog profesor Bogusław Maciejewski stwierdza, że „Pięć procent szans znaczy przecież, że pięciu pacjentów na stu zostałoby w tym przypadku wyleczonych. [...] Nawet jeden procent szans oznacza konkretne życie. Dlatego ostrożnie z liczbami. Wolę powiedzieć po ludzku jest nadzieja”⁴⁰. Przypomnę, że właśnie niemal taką 5% szansę na uzyskanie całkowitej odpowiedzi mają probanci klasycznego układu próby fazy I. Granica między leczeniem a badaniem została tu praktycznie osiągnięta. W dalszej części wypowiedzi zostaje przekroczona i B. Maciejewski wchodzi w strefę medycznego cudu nieuchwytnego przez statystykę. Króluje w niej niepodzielnie wiara w terapeutyczną moc nadziei.

³⁹ Pearson [2003] s. 11.

⁴⁰ Durczok [2005] s. 34.

Przytoczenie słów drugiego z lekarzy hematologa prof. Wiesława Jędrzejczaka poprzedzę kilkoma zdaniami koniecznego wprowadzenia. Na początku marca 2007 roku „Dziennik” zamieścił artykuł dziennikarzy śledczych gazety krytycznie omawiający zasadność przeprowadzenia badań, konsekwentnie nazywanych „eksperymentem”, polegających na przeszczepieniu krwi pępowinowej 21-letniemu Bartoszowi Misiakowi umierającemu na białaczkę⁴¹. Badanie to było typową onkologiczną próbą fazy I. Proband zmarł po ponad 3 miesiącach od dnia wykonania przeszczepu.

Artykuł zapoczątkował ożywioną medialną dyskusję wokół tej i czterech następnych prób wykonanych pod kierunkiem W. Jędrzejczaka. W wywiadach i prasowych tekstach prof. Jędrzejczak odnosił się do formułowanych w mediach zarzutów. Dla mnie jako bioetyka, są one wiarygodnym i obfitym źródłem wypowiedzi ilustrujących granie badaczy magiczną kartą prób fazy I.

Wiesław Jędrzejczak w cytowanej już rozmowie ze Sławomirem Zagórskim upewnia go, że „wszyscy pacjenci, którzy dostali w naszej klinice krew pępowinową, byli skazani na śmierć i przeszczepienie komórek było ich jedyną szansą. [...] w onkologii dwa-trzy miesiące dodatkowego życia to wciąż duży sukces”.

Osiągnięcie tego sukcesu pozwala lekarzom-badaczom nieco osłodzić gorzki porażki, jaką jest śmierć probanta. Jednakże w racjonalizowaniu tej „przegranej” efektywniej służy kolejna korzyść jaką osiągają dzięki graniu magiczną kartą prób. Jest nią:

2. Przekonanie, że dzięki tym badaniom oferują społeczeństwu inaczej nieosiągalną korzyść w postaci wiedzy i nowych metod terapeutycznych.

W sposób klarowny ilustruje to przekonanie następująca wypowiedź W. Jędrzejczaka: „Podnoszona jest sprawa, że następni chorzy też zmarli. Prof. Thomasowi zmarło 25 chorych zanim pierwszy przeżył i skończyło się to nagrodą Nobla dla niego i wykonywaniem obecnie na świecie dziesiątków tysięcy tych zabiegów [przeszczepiania szpiku kostnego – K. Sz.], z których wiele kończy się wyleczeniem białaczki”⁴².

Śmierć probantów, nazywanych pacjentami, nie jest przez badacza traktowana w kategoriach porażki lecz raczej nieuniknionej ceny płaconej dla dobra przyszłych chorych. Nie jest to cena zbyt wygórowana, gdyż probanci i tak są osobami umierającymi. W naszej cywilizacji nastawionej na sukces, skończoność ludzka zyskuje sens, gdy czemuś służy, do czegoś się przyczynia – np. do wzrostu

⁴¹ Szymborski, Kurtz [2007] s. 1.

⁴² Jędrzejczak [2007] s. 10.

dobrostanu zdrowotnego społeczeństwa. A przy okazji może przynieść badaczowi sławę wartą Nobla.

Przywołany cytat ujawnia część konfliktów wiążących się z rolą badacza, mianowicie konfliktowość dóbr probanta, przyszłych chorych i *last but not least* interesu samego badacza. W wypowiedzi hematologa są one nie tyle mniej lub bardziej umiejętnie ważone, ile rozstrzygane na korzyść dobrostanu przyszłych pacjentów i usprawiedliwianej tą korzyścią sławy badacza.

Wysuniętej tezie nadaje większe prawdopodobieństwo kolejny fragment artykułu W. Jędrzejczaka: „Rzuca się cień na eksperyment medyczny zapominając o tym, że 2/3 obecnie żyjących ludzi (sic!) zawdzięcza swoje życie takim eksperymentom. Gdyż to właśnie z tych eksperymentów pochodzą nowe metody lecznicze, które potem ratują życie tysiącom ludzi. W dziedzinie, którą się zajmuję, bez podejmowania prób byłbym jedynie asystentem śmierci”.

Z cytatu przebija ogromna fascynacja medycyną walki i jej magicznymi pociskami ratującymi aż 2/3 obecnie żyjących ludzi. Liczba ta jest zapewne rodzajem „skrótów myślowego” na czytelniku robi jednak wrażenie. Można się domyślać, że produkowanie pocisków w próbach badawczych i wprowadzanie ich do arsenału medycyny czyni z lekarzy przeciwników śmierci. Powstaje niepokojące pytanie kim są lekarze „asystenci śmierci”, czy nie ujawnia się tu konflikt między onkologami, dla których śmierć jest tylko jedną z opcji i lekarzami opieki paliatywnej troszczącymi się o pacjentów w ich umieraniu?

Racja, że badania naukowe, łącznie z próbami fazy I, warunkują postęp w medycynie. Należy jednak pamiętać, że rozstrzygnięcie konfliktu między dobrem probanta a interesem nauki i społeczeństwa na korzyść tych drugich wartości stanowi jaskrawy przykład reifikacji i instrumentalizacji uczestników badań. Kluczowy w tym kontekście jest art. 2 *Konwencji o Ochronie Praw Człowieka i Godności Istoty Ludzkiej wobec Zastosowań Biologii i Medycyny*. Przepis ten stanowi, że „interes i dobro istoty ludzkiej przeważa nad interesem społeczeństwa lub nauki”.

Ważenie jednostkowego i wspólnego dobra czyniące zadość art. 2 *Konwencji* w onkologicznych próbach fazy I jest utrudnione „desperacką nadzieją” probantów na sukces terapeutyczny. Nadzieję tę podtrzymują, jak próbowałem pokazać wyżej, sami badacze.

Wypowiedzi prof. Jędrzejczaka sugerują, że nie dostrzega on niebezpieczeństwa urzeczowienia uczestników badań. Postawa taka może niepokoić, gdyż reifikacja – wykorzystanie chorych w roli świnki morskiej – jest ważnym etycznym składnikiem ciemnej strony postępu w medycynie. Uczciwość moralna każe o nim pamiętać, brać go pod uwagę i podejmować kroki w celu minimalizacji tego niebezpieczeństwa.

3. Korzyść trzecia – granie magiczną kartą prób fazy I umożliwia badaczom uzyskanie dorobku publikacyjnego.

Nieliczni uczeni mogą liczyć na nagrodę Nobla. Jeszcze mniej ją otrzymuje. Codziennością rzeszy badaczy jest zabieganie o dorobek publikacyjny.

Porzekadło *publish or vanish* wyraża realną groźbę. Brak dorobku decyduje nie tylko o utracie zawodowego prestiżu – oznacza także wyschnięcie źródeł finansowania badań naukowych i znaczące uszczuplenie zarobków badaczy.

Próby kliniczne pozwalają na zwiększenie dorobku naukowego. Być może nie są one efektywniejszym od pozostałych etapów badań rezerwuarem tematów. Jednakże traktowanie przez badaczy onkologicznej fazy I jako leku ostatniej szansy i nadziei akceptowane przez probantów, pozwala wysunąć hipotezę, że dostarcza ona, lepszych niż następujące po nich fazy badania produktu leczniczego, usprawiedliwień moralnych i psychologicznych dla prowadzonych studiów.

Nie jest wykluczone, że szanse na liczące się wyróżnienia, łącznie z nagrodą Nobla, są większe w onkologicznej fazie I. Odkrywca nowego „leku na raka” może zasadnie liczyć w realiach kulturowych Zachodu na uznanie społeczeństwa.

Posługiwanie się magiczną kartą prób w celu zwiększenia dorobku koniecznego dla naukowego przetrwania i – być może – nadzieja na liczący się sukces daje silny bodziec do szukania sponsorów i co za tym idzie zwiększa groźbę wspomnianego „pożarcia” uniwersytetu przez przemysł. W konsekwencji granie tą kartą dla osiągnięcia sukcesu publikacyjnego i prestiżowego nasila niebezpieczeństwo podporządkowania dobra probantów i nauki nieracjonalnym oczekiwaniom społeczeństwa na „medyczny cud” oraz interesom sponsora. Podporządkowanie ułatwia fakt, że probantami są osoby w stanie terminalnym mające desperacką nadzieję na ten cud.

VI. Propozycje złagodzenia konfliktu interesów onkologicznych prób fazy I

Konfliktu interesów z klinicznych prób nie da usunąć. Można go jednak minimalizować i poddawać kontroli. W literaturze przedmiotu proponowane są następujące rozwiązania:

1. wspólna dla prób klinicznych wszystkich faz strategia sekwestracji – oddzielania instytucji prowadzących badania od firm je zamawiających⁴³. Autor strategii proponuje, między innymi, powołanie instytutu niezależnego od uniwersytetów i przemysłu biomedycznego. Jego zadaniem byłoby zbieranie od firm pieniędzy na finansowanie projektów badań i samych studiów, np. nad produktem leczniczym, oraz ich rozdzielanie pomiędzy wytypowane uniwersytety i szpitale

⁴³ Schafer [2004] s. 8-24.

kliniczne spełniające kryteria etyczności badań. Mankamentem tej metody są trudności związane z jej wprowadzeniem;

2. Właściwe dla fazy I prób zmiany jej metodologii – jest to propozycja, za którą opowiada się Matthew Miller w cytowanym już artykule. Zmiany polegają na ograniczeniu klasycznego wariantu badań na rzecz układów pozwalających na powiększenie szansy odniesienia korzyści z badań, np. zaplanowanie rosnącej dawki produktu w obrębie grupy. Wadą tego rozwiązania jest, jak sędzę, dalsze powiększanie już i tak desperackiej nadziei, przy ciągle małej średniej liczących się terapeutycznie efektów.

3. Poprzedzenie fazy I fazą 0 prób. Stosowane są w niej minimalne – eksploracyjne – dawki badanego produktu. Nie mają one praktycznie żadnego działania terapeutycznego i służą jedynie zebraniu danych farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, takich jak np. biodystrybucja produktu w organizmie czy jego metabolizm. Są to dane często kluczowe dla dopuszczenia produktu do dalszych badań.

Wprowadzenie fazy 0 eliminuje produkty nieprzydatne i zmniejsza w ten sposób liczbę prób fazy I. Daje także wstępne informacje, co do dawki maksymalnie tolerowanej, pozwalając na rozpoczęcie próby od większych dawek mogących z większym prawdopodobieństwem działać terapeutycznie.

Natomiast dawki sublecnicze w fazie 0 sprawią, że próby nie będą pobudzały desperackiej nadziei probantów. Głównym motywem ich uczestnictwa w tej sytuacji mają szansę stać się pobudki altruistyczne. Moim zdaniem jednakże, w obecnej atmosferze kulturowej nadzieje chorych mogą ulokować się z niemal taką samą desperacją w fazie 0. Podkreśla się także, że do dotychczasowych problemów etycznych omawiane próby dołączają nowy – „użycie ludzkiego ciała jako laboratorium farmakokinetycznego i farmakodynamicznego”⁴⁴.

Bibliografia

Abdoler i wsp. [2008] – E. Abdoler i wsp., *The Ethics of Phase 0 Oncology Trials*, „Clinical Cancer Research” 2008, nr 12.

Agrawal i wsp. [2006] – M. Agrawal i wsp., *Patients' Decisions-Making Process Regarding Participation in Phase I Oncology Research*, „Journal of Clinical Oncology” 2006, nr 27.

⁴⁴ Hill [2007] s. 783-784.

- Agrawal, Emanuel [2003] – M. Agrawal, E.J. Emanuel, *Ethics of Phase 1 Oncology Studies. Reexamining the Arguments and Data*, „Journal of the American Medical Association” 2003, nr 8.
- AMA [1847] – American Medical Association, *Code of Medical Ethics*, Philadelphia 1847, <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1930.html>.
- Anonim [2008] – Anonim, *Strach zabija jak rak*, informacja za „Życiem Warszawy” z 16 stycznia 2008, Interia.pl: <http://fakty.interia.pl/polska/news/strach-zabija-tak-jak-rak,1042613>.
- Ariès [1992] – Ph. Ariès, *Człowiek i śmierć*, tłum. E. Bąkowska, PIW, Warszawa 1992.
- BK [2008] – BK, *Mało kobiet korzysta z bezpłatnych badań*, „Kurier Lubelski”, źródło: Internet <http://kurierlubelski.pl/module-dzial-printpub-tid-9-pid-58827.html>
- Bochenek, Kortko [2006] – K. Bochenek, D. Kortko, *Lekarze leczą śmierć (rozmowa z prof. Kornelem Gibińskim)*, <http://miasta.gazeta.pl/katowice/1,35055,3604550.html>; przedruk w: K. Bochenek, D. Kortko, *Dobry zawód*, Znak, Kraków 2006.
- Debata [2005] – Debata, *Prawdomówność w medycynie*, debata na forum „Diametros”, 18-20 marca 2005; <http://www.diametros.iphils.uj.edu.pl/?l=1&p=deb7&m=17&ik=11>
- Dubos [1962] – R. Dubos, *Miraże zdrowia. Utopie, postęp i zmiany biologiczne*, tłum. T. Kielański, PZWL, Warszawa 1962.
- Durczok [2005] – K. Durczok, *Wygrać życie. Rozmowy przeprowadził P. Mucharski*, Znak, Kraków 2005.
- Gillon [2003] – R. Gillon, *Ethics Needs Principles – Four Can Encompass the Rest – and the Respect for Autonomy Should Be „First Among Equals”*, „Journal of Medical Ethics” 2003, nr 5.
- Glannon [2006] – W. Glannon, *Phase I Oncology Trials: Why the Therapeutic Misconception Will Not Go Away*, „Journal of Medical Ethics” 2006, nr 2.
- Hill [2007] – T.P. Hill, *Phase 0 Trials: Are They Ethically Challenged*, „Clinical Cancer Research” 2007, nr 13.
- Hoedemaekers, ten Have [1998] – R. Hoedemaekers, H. ten Have, *Geneticization: The Cyprus Paradigm*, „Journal of Medicine and Philosophy” 1998, nr 3.
- Horstmann i wsp. [2005] – E. Horstmann i wsp., *Risks and Benefits of Phase 1 Oncology Trials, 1991 Through 2002*, „New England Journal of Medicine” 2005, nr 9.
- Italiano i wsp. [2008] – A. Italiano i wsp., *Treatment Outcome and Survival in Participants of Phase I Oncology Trials Carried out From 2003 to 2006 at Institut Gustave Roussy*, „Annals of Oncology”, 2008, nr 4.
- Jędrzejczak [2007] – W.W. Jędrzejczak, *Pod ostrzałem*, „Gazeta Lekarska” 2007, nr 4.
- Katz [1993] – J. Katz, *„Ethics and Clinical Research” Revisited*, „Hastings Center Report” 1993, nr 5.
- Katz [1997] – S. Katz, *Secular Morality*, w: *Morality and Health*, red. A.M. Brandt, P. Rozin, Routledge, New York 1997.
- Kimmelman [2007] – J. Kimmelman, *Ethics at Phase 0: Clarifying the Issues*, „Journal of Law, Medicine & Ethics” 2007, nr 4.

- Lewis i wsp. [2001] – S. Lewis i wsp., *Dancing With the Porcupine: Rules for Governing the University – Industry Relationship*, „Canadian Medical Association Journal” 2001, nr 18.
- Mastroianni, Kahn [2001] – A. Mastroianni, J. Kahn, *Swinging on the Pendulum*, „Hastings Center Report” 2001, nr 3.
- May [1977] – W.F. May, *Code and Covenant or Philanthropy and Contract? w: Ethics in Medicine. Historical Perspective and Contemporary Concerns*, red. S.J. Reiser, A.J. Dyck, W.J. Curran, The MIT Press, Cambridge 1977.
- Miller [2000] – M. Miller, *Phase I Cancer Trials. A Collusion of Misunderstanding*, „Hastings Center Report” 2000, nr 4.
- Moreno [2001] – J.D. Moreno, *Goodbye to All That: The End of Moderate Protectionism in Human Subjects Research*, „Hastings Center Report” 2001, nr 3.
- Pearson [2003] – L.J. Pearson, *Why „Techno-Slang” at the End of Life?*, „Nurse Practitioner” 2003, nr 5.
- Penson i wsp. [2005] – R.T. Penson i wsp., *The Fear of Death*, „The Oncologist” 2005, nr 10.
- Polska Agencja Prasowa [2008] – Polska Agencja Prasowa, *Obiecujemy wszystko dla wszystkich*, „Goniec Medyczny. Ekspres Onkologiczny” nr 115, z dnia 18 kwietnia 2008; <http://www.esculap.pl/ONK/news.html?news=19091>
- Schafer [2004] – A. Schafer, *Biomedical Conflicts of Interest: A Defense of the Sequestration Thesis – Learning From the Cases of Nancy Olivieri and David Healy*, „Journal of Medical Ethics”, 2004 nr 1.
- Szewczyk [2000] – K. Szewczyk, *Kilka uwag na marginesie Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych*, „Edukacja Filozoficzna” 2000, vol. 29.
- Szyborski, Kurtz [2007] – T. Szyborski, Ł. Kurtz, *Tragiczny finał eksperymentu*, „Dziennik” z dnia 5 marca 2007.
- Taylor [1996] – Ch. Taylor, *Etyka autentyczności*, tłum. A. Pawelec, Znak, Fundacja im. Stefana Batorego, Kraków 1996.
- Thomas [1991] – L.-V. Thomas, *Trup. Od biologii do antropologii*, tłum. K. Kocjan, Wydawnictwo Łódzkie, Łódź 1991.
- Viens, Savulescu [2004] – A.M. Viens, J. Savulescu, *Introduction to The Olivieri Symposium*, „Journal of Medical Ethics” 2004, nr 1.
- Weinfurt i wsp. [2003] – K.P. Weinfurt i wsp., *Patient Expectations of Benefit From Phase I Clinical Trials: Linguistic Considerations In Diagnosing a Therapeutic Misconception*, „Theoretical Medicine” 2003, vol. 24.
- Weinfurt i wsp [2008] – K.P. Weinfurt i wsp., *Expectations of Benefit in Early-Phase Clinical Trials: Implications for Assessing the Adequacy of Informed Consent*, „Medical Decisions Making”, 2008 nr 4.
- Willson [1984] – M. Willson, *Zdrowie, postawy i wartości, w: Sens choroby, sens śmierci, sens życia*, red. H. Bortnowska, Znak, Kraków 1984.
- Zagórski [2007] – S. Zagórski, *Dni Bartka były policzone (rozmowa z hematologiem prof. Wiesławem Jędrzejczakiem)*, „Duży Format” (dodatek do „Gazety Wyborczej”) z dnia 2 kwietnia 2007.