

Ηθικά διλήμματα των κλινικών δοκιμών φαρμάκων

Για να εισαχθεί κάθε νέο φάρμακο στην καθημερινή κλινική πράξη, πρέπει πρώτα ν' αποδειχθεί ότι είναι δραστικό και ασφαλές. Αφού προηγουμένως έχει βρεθεί ότι έχει δραστικότητα *in vitro*, δοκιμάζεται σε πειραματόζωα η φαρμακοκινητική του, η οξεία και χρονία τοξικότητά του και η δράση του σε πειραματικές, προκλητές νόσους. Εφόσον περάσει αυτά τα προκαταρκτικά στάδια, θα έλθει η στιγμή να δοθεί και στον άνθρωπο. Κάποιος θα το πάρει πρώτος. Η σημερινή Ιατρική έχει καταλήξει σε μια συστηματική μεθοδολογία, έτσι ώστε ο ανθρώπινος αυτός πειραματισμός να μη θέσει σε οποιοδήποτε κίνδυνο τον άνθρωπο.

Έχουν καθιερωθεί οι γνωστές φάσεις I, II, III και IV. Η φάση I αφορά τη φαρμακοκινητική και γίνεται σε υγιείς εθελοντές, πολλές φορές έναντι αμοιβής. Στο παρελθόν γινόταν σε ειδικές ομάδες, όπως φυλακισμένους κ.λπ. Λαμβάνονται όλα τα μέτρα, ώστε ν' αντιμετωπιστεί κάθε ενδεχομένη ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι φάσεις IIα και IIβ αφορούν τη δραστικότητα και την ασφάλεια. Γίνονται σε τέτοιο αριθμό πασχόντων, ώστε να μπορεί να εξαχθεί στατιστικό συμπέρασμα. Πρόκειται για τον αναγκαίο προς θεραπεία αριθμό (needed number to treat, NNT).

Όταν κάποια αλήθεια δεν είναι φανερή και αυταπόδεικτη, η επιστήμη καταφεύγει στη στατιστική, η οποία προσπαθεί να βγάλει συμπεράσματα όσο το δυνατόν αμερόληπτα και αδιάβλητα. Οι απλές παρατηρήσεις (observational studies) θεωρούνται κατώτερες, γιατί ενέχουν τον κίνδυνο της μεροληψίας. Ο ερευνητής έχει καθοριστικό ρόλο στην επιλο-

γή των περιπτώσεων. Οι τυχαίοποιημένες τυφλές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές αποφεύγουν τον κίνδυνο αυτό, διεκδικώντας πειραματική αξία. Σ' αυτές, από δύο όσο το δυνατόν όμοιες ομάδες, η μια θα πάρει το υπό δοκιμή φάρμακο και η άλλη ή αντίστοιχο καθιερωμένο φάρμακο ή εικονικό (placebo) «φάρμακο».* Η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ, η πανίσχυρη FDA (Food and Drug Administration), την οποία ακολουθούν οι περισσότερες χώρες, θέτει τις δοκιμές αυτές ως προϋπόθεση της έγκρισης κυκλοφορίας.

Τελευταίως, όμως, πολλοί σοβαροί ερευνητές έχουν εγείρει ερωτήματα, αμφισβητώντας την ηθική των τυχαίοποιημένων δοκιμών. Ιδιαίτερως στην περίπτωση του εικονικού φαρμάκου, είναι ηθικό να μείνει ο άρρωστος χωρίς θεραπεία και ενδεχομένως να κινδυνεύσει;

Ιστορικά

Η αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία δεν άρχισε ούτε καθιερώθηκε με κλινικές δοκιμές. Με τη σημερινή νοοτροπία και μεθοδολογία, ούτε οι σουλφοναμίδες ούτε η πενικιλίνη θα είχαν εγκριθεί για κυκλοφορία. Η πρώτη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή έγινε από το Me-

*Είναι ενδιαφέρον ότι η έννοια της βασισμένης στις ενδείξεις Ιατρικής (evidence-based medicine) έχει τις ρίζες της στα Ιπποκρατικά κείμενα [«Μη στηρίζεστε σε συμπεράσματα που προκύπτουν μόνο από τη λογική, αλλά (στηρίζεστε) στις έμπρακτες ενδείξεις. Η παράθεση ισχυρισμών, με τη μορφή κενής φλυαρίας, είναι σφαλερή και καταρρίπτεται εύκολα. Γι' αυτό, πρέπει ν' αφοσιώνεστε στα γεγονότα και ν' ασχολείστε πολύ με αυτά, αν πρόκειται ν' αποκτήσετε ευχέρεια και αλάνθαστη ικανότητα, πράγμα που ονομάζουμε Ιατρική...» (Ιπποκράτους Παραγγελία 2)], βασίζεται δε στις συγκριτικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

dical Research Council (Αγγλία) για τη μελέτη της φυματώσεως (1948). Στη συνέχεια, η αντιφυματική αγωγή ήταν η αφορμή για να διαμορφωθούν και να εφαρμοστούν τα πρώτα πρωτόκολλα συνεργατικών μελετών (cooperative studies). Συνειδητοποιήθηκε έτσι η ανάγκη της συλλογής πολλών περιπτώσεων, με τη συμμετοχή πολλών κέντρων (πολυκεντρικές μελέτες).

Το όνειδος της Μελέτης Tuskegee (Tuskegee Syphilis Study)

Επί 431 μαύρων εργατών με οροθετική λανθάνουσα σύφιλη, σε αγροικίες στη Macon County της Πολιτείας Alabama, η Υπηρεσία Υγείας των ΗΠΑ (US Public Health Service, USPHS) άρχισε το 1932 προοπτική μελέτη, που απέκλειε κάθε θεραπεία των πασχόντων, με το σκοπό να καταγραφεί η φυσική πορεία της νόσου.¹ Η έρευνα αρχικά εσκόπευε να διαπιστώσει αν η σύφιλη προκαλούσε συχνότερα καρδιαγγειακές απ' ό,τι νευρολογικές βλάβες και αν η πορεία της νόσου ήταν διαφορετική στους μαύρους απ' ό,τι στους λευκούς. Για να στρατολογήσει περισσότερους στη μελέτη, η USPHS χρησιμοποίησε το καταξιωμένο Ινστι-τούτο Tuskegee, στην ίδια περιοχή.

Την εποχή εκείνη δεν υπήρχαν ακόμη τα σύγχρονα αντιβιοτικά, αλλά μόνο η σαλβαρσάνη και το βισμούθιο. Στους πάσχοντες γίνονταν μικροπαροχές (φαγητό κ.λπ.), ώστε να ελκύονται στη μελέτη, για την οποία τους λεγόταν ότι σκόπευε να θεραπεύσει "their bad blood"! Η λέξη «σύφιλη» δεν αναφερόταν καθόλου. Στην πραγματικότητα, κυβερνητικοί αξιωματούχοι κατέβαλαν κάθε προσπάθεια, ώστε αυτοί οι άνθρωποι να μην πάρουν καμιά απολύτως θεραπεία! Επρόκειτο περί ωμού ανήθικου ανθρώπινου πειραματισμού, που συνεχίστηκε μέχρι και το 1972, πολύ μετά από την εισαγωγή της πενικιλίνης.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η θνητότητα των χωρίς θεραπεία δυστυχών αυτών ανθρώπων-πειραματοζώων ήταν κατά 17% μεγαλύτερη της αντίστοιχης των μη συφιλιδικών. 40% των θανάτων οφείλονταν σε καρδιαγγειακή ή νευροσύφιλη. Το 1947 δημοσιεύθηκε ο Κώδικας της Νυρεμβέργης, κατόπιν της γνωστής δίκης των φρικαλαιοτήτων των γιατρών Ναζί, ο οποίος καθιέρωνε απαραίτητως τη φωτισμένη συναίνεση των μετεχόντων σε ανθρώπινο πειραματισμό. Το ίδιο έτος, η πενικιλίνη αναγνωρίστηκε ως η θεραπεία της σύφιλης.

Οι εν λόγω ερευνητές ήταν σοβαροί επιστήμονες, που δημοσίευαν τα ευρήματά τους σε επιστημονικά

περιοδικά περιωπής, αγνόησαν όμως εσκεμμένως το γεγονός και συνέχισαν τη μελέτη του Tuskegee, χωρίς να δώσουν πενικιλίνη.

Το πείραμα έγινε γνωστό στο ευρύτερο κοινό από δημοσιογράφο, που το αποκάλυψε στη Washington Post το 1972. Ο James Jones, ιστορικός από το Houston του Texas, σχολιάζει στο σχετικό βιβλίο του² ότι, όσο η εμπειρία της αγαθής επίδρασης της πενικιλίνης αυξανόταν, τόσο οι εν λόγω ερευνητές βιάζονταν να συνεχίσουν "a never-again-to-be-repeated-opportunity" (ευκαιρία ανεπανάληπτη). Ο Πρόεδρος των ΗΠΑ, Bill Clinton, αναγκάστηκε να προβεί, το Μάιο 1997, σε δημόσια αίτηση συγγνώμης για το αίσχος αυτό! Η Πολιτεία, όμως, απαξίωσε να δώσει αποζημιώσεις στους επιζώντες!

Οι ηθικοί προβληματισμοί από αυτή την εμπειρία είχαν σοβαρή επίδραση στη διαμόρφωση των σημερινών οδηγιών για τον ανθρώπινο πειραματισμό, ο οποίος αναγκαστικώς συνεχίζεται με διάφορες μορφές, ίσως όχι πάντα πιο ανθρώπινες.

Στο Barbican Center, στο Λονδίνο, παίχθηκε (Οκτώβριος 1998) σχετικό θεατρικό έργο με τον τίτλο "Miss Evers' Boys", όπου διαδραματίζεται η επονειδιστή ιστορία με πολύ ανάγλυφο τρόπο.³ Το έργο αρχίζει με κατάθεση, το 1972, της νοσοκόμου Miss Evers (υπεύθυνης για τη μελέτη), ενώπιον επιτροπής της Συγκλήτου, για τη διερεύνηση της υπόθεσης "The Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male" και παρουσιάζει την πορεία της τραγικής ζωής πασχόντων καλλιτεχνών μέχρι το 1972. Η νοσοκόμος, παρά τη συμπάθεια και φιλία με τους πάσχοντες, είχε πλήρη συνεργασία με τις υγειονομικές αρχές, ώστε να εφαρμόζεται το πρόγραμμα.*

Δικαιώματα ευρεσιτεχνίας - Δικαιώματα αρρώστων

Η υψηλή τιμή των φαρμάκων κάνει αδύνατη την εφαρμογή τους σε μεγάλο μέρος του πλανήτη. Το γεγονός απασχόλησε ιδιαίτερος το τελευταίο Διεθνές Συνέδριο του AIDS, που έγινε τον Ιούλιο 2000 στο Durban της Νότιας Αφρικής. Ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες η θεραπεία με συνδυασμό φαρμάκων (HAART), που στοιχίζει περί τα \$10.000 το χρόνο, μετέτρεψε το ανίατο πάντα AIDS σε χρονία νόσο, στις πτωχές χώρες, όπου βρίσκεται το 95% των ανθρώπων που

*Το έργο χρησιμοποιείται για διδακτικούς λόγους σε ιατρικές σχολές (ΗΠΑ).

ζουν με τον HIV, είναι αδύνατη η θεραπεία έστω με ένα μόνο φάρμακο.⁴

Η zidovudine, το πρώτο φάρμακο για το AIDS, 13 χρόνια μετά την κυκλοφορία της είναι ακόμη πανάκριβη για τους περισσότερους αρρώστους. Η ευρεσιτεχνία της λήγει σε άλλα 5 χρόνια. Για μερικά αντιρετροϊικά φάρμακα, ενώ η ευρεσιτεχνία ανήκει σε δημόσιες υπηρεσίες, το δικαίωμα παραγωγής και εκμετάλλευσης έχει παραχωρηθεί σε φαρμακοβιομηχανίες. Οι υψηλές όμως τιμές είναι αδικαιολόγητες. Η συνηθισμένη δικαιολογία ότι η έρευνα και ανάπτυξη (research and development, R&D) στοιχίζει πάρα πολύ, δεν ισχύει, επειδή οι διαδικασίες αυτές είχαν διεξαχθεί σε κρατικά εργαστήρια.

Τα φάρμακα αρχικώς κυκλοφόρησαν στις ΗΠΑ (πλούσια χώρα, όπου δεν ισχύουν έλεγχοι τιμών). Δυστυχώς για την πλειονότητα των 34 εκατομμυρίων πασχόντων από HIV-λοίμωξη σε όλο τον κόσμο, οι φαρμακοβιομηχανίες επιβάλλουν αυτές τις υψηλές τιμές. Σε χώρες, όπως η Ινδία, η Ταϊλάνδη και η Βραζιλία, όπου αγνοούνται οι ευρεσιτεχνίες, παράγονται φθηνότερα φάρμακα με το χημικό τους όνομα (generic name). Φαρμακοβιομηχανίες και δυτικές κυβερνήσεις, όμως, ασκούν πίεση στις πτωχές χώρες να μην αγοράζουν τέτοια φάρμακα!

Προσφάτως, έχει συζητηθεί διεθνώς η τιμή της φλουκοναζόλης,⁵ της οποίας η χρήση είναι απαραίτητη για την κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, που προσβάλλει 25% των ασθενών με HIV-λοίμωξη. Στις αιτήσεις για χαμηλότερη τιμή, η εταιρία που έχει την ευρεσιτεχνία υποσχέθηκε να κάμει κάποια δωρεά σε αφρικανικές χώρες. Με τις δωρεές, όμως, δεν λύνεται το πρόβλημα. Η τιμή του φαρμάκου, από \$2970, για θεραπεία διατήρησης ενός έτους, θα πέσει στα \$104, αν αγοραστεί από την Ταϊλάνδη, που το παράγει με το χημικό όνομα.

Όπως τονίζουν οι Γιατροί χωρίς Σύνορα, "access to health care and to medical progress as a human right is a challenge that AIDS poses to humanity".⁴ Αυτή όμως η τραγική κατάσταση ισχύει από πολύ παλαιότερα, στις υπανάπτυκτες χώρες, για την ελονοσία και τη φυματίωση, που εξακολουθούν ν' αποδεκατίζουν τους πληθυσμούς τους και για τις οποίες υπάρχουν πολύ φθηνότερα φάρμακα, που θα μπορούσαν να ήταν προσιτά στους αρρώστους αυτούς, οι οποίοι άλλωστε, προς όνειδος όλων μας, πεθαίνουν και από την πείνα.

Σύγχρονα συστήματα

Η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου υπολογίζεται ότι στοιχίζει από \$300–600 εκατομμύρια. 70% των χρημάτων για κλινικές δοκιμές στις ΗΠΑ προέρχονται από τη φαρμακοβιομηχανία και τα υπόλοιπα από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (National Institutes of Health, NIH).

Τα τελευταία 10 χρόνια αναπτύχθηκε ένα νέο είδος δικτύου κλινικής έρευνας φαρμάκων, όπως είναι οι οργανισμοί έρευνας επί συμβάσει (contract-research organizations, CRO) και οι οργανισμοί τοπικής διαχείρισης (site-management organizations, SMO), που άλλαξαν τελείως το τοπίο ελέγχου των φαρμάκων.⁶

Η FDA απαιτεί από τη βιομηχανία ν' αποδείξει ότι το νέο της προϊόν είναι δραστικό και ασφαλές, καθαυτό ή περισσότερο από τα υπάρχοντα φάρμακα. Τούτο θα γίνει με τη στρατολόγηση των κατάλληλων αρρώστων, που θα δεχθούν (γραπτή συναίνεση) να υποβληθούν στη θεραπεία. Για κάθε ημέρα καθυστέρησης της έγκρισης ενός φαρμάκου, η βιομηχανία χάνει περί το \$1,3 εκατομμύρια. Γι' αυτό, η ταχύτητα μετράει πάρα πολύ.

Για να επιταχύνουν τις μελέτες, οι εταιρίες στρέφονται από τα ακαδημαϊκά κέντρα, που εγγενώς έχουν παράγοντες επιβραδυντικούς στη συγκέντρωση όσων αρρώστων είναι αναγκαίοι, ιδίως για τις συγκριτικές μελέτες, σε CROs και SMOs, που τις δημιουργούν πολλές φορές οι ίδιες οι εταιρίες. Οι κερδοσκοπικές αυτές εταιρίες-οργανισμοί κλινικών δοκιμών διαθέτουν ερευνητές-σχεδιαστές, κλινικούς, εργαστηριακούς και στατιστικούς, ώστε να είναι σε θέση να επιστρατεύουν σύντομα μεγάλους αριθμούς αρρώστων. Χρησιμοποιούν γι' αυτό και γενικούς γιατρούς της κοινότητας, που πληρώνονται κατά περίπτωση και οι οποίοι, πολλές φορές, είναι δυνατό να μην έχουν ενημερώσει καν τους αρρώστους ότι αποτελούν περιπτώσεις μελέτης.

Η νέα αυτή τάση πήρε μεγάλες διαστάσεις και δημιούργησε νέα προβλήματα, ακόμη και σε ακαδημαϊκά κέντρα και σε μεγάλα νοσοκομεία. Σύγκρουση συμφερόντων (conflict of interest) προκαλείται από το γεγονός ότι πολλοί γιατροί, με γνωστά ονόματα, μετέχουν σε φαρμακοβιομηχανίες ως σύμβουλοι, ερευνητές κ.λπ., ενώ κατέχουν και πανεπιστημιακές ή κρατικές θέσεις. Πολλοί, μάλιστα, έχουν και άμεσα συμφέροντα ως μέτοχοι εταιρειών.

Το πρόβλημα έχει πάρει μεγαλύτερη έκταση από ό,τι κανείς φαντάζεται. Στο τεύχος της 30 Νοεμβρίου

2000, το *New England Journal of Medicine* έχει δύο ειδικά άρθρα αποκλειστικώς για τη σύγκρουση συμφερόντων,^{7,8} σχετικό άρθρο σύνταξης⁹ και άρθρο "sounding board".¹⁰ Διαπιστώνεται ότι οδηγίες προς τη σωστή κατεύθυνση, σαν αυτές που πρότεινε το Harvard και οι οποίες συνιστούν την αποχή των επιστημόνων από δεσμεύσεις με εταιρίες, τηρούνται μόνο από 1 στα 20 κέντρα. Επίσης, προτείνονται μέτρα, ώστε οι επιστήμονες-ερευνητές, ιδίως οι κλινικοί, να μείνουν επιστημονικώς και ηθικώς άτρωτοι και υπεράνω συγκρούσεως συμφερόντων.

Πολλά πανεπιστημιακά κέντρα, όπως το Columbia University, το Cornell University, το New York Presbyterian Hospital και το Pittsburgh Clinical Research Network, για να επανακτήσουν το χαμένο έδαφος, δημιούργησαν δικά τους δίκτυα κλινικών δοκιμών.

Με χρηματοδότηση από τη βιομηχανία και τα NIH, φέρουν σε συνεργασία ακαδημαϊκούς ερευνητές και γιατρούς της κοινότητας, ώστε να επιτυγχάνεται η στρατολόγηση αρρώστων. Πρόκειται για προσπάθεια επανασύνδεσης, σε αντίδραση προς τις κερδοσκοπικές (for profit) οργανώσεις.

Δημοσίευση των ευρημάτων

Τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών αθροίζονται στις βάσεις των εταιρειών, που έχουν αναπτύξει το φάρμακο. Η δημοσίευσή τους είναι το τελευταίο που ενδιαφέρει το εμπορικό τους τμήμα. Αν τα αποτελέσματα δεν είναι ευνοϊκά, μπορεί να μην τα δώσουν καν για δημοσίευση. Ενώ τους ακαδημαϊκούς ερευνητές ενδιαφέρει κυρίως η δημοσίευση σε περιοδικά κύρους, η βιομηχανία ενδιαφέρεται πρωτίστως για την έγκριση της FDA. Η κατακράτηση και μη δημοσίευση των δεδομένων, αν δεν είναι ευνοϊκά, είναι συνηθισμένο φαινόμενο. Όσοι, μάλιστα, τόλμησαν να δημοσιεύσουν, το πλήρωσαν.¹¹

Τα ευρήματα τέτοιων μελετών δίνονται, από την εταιρία ή τη CRO, σ' έναν επαγγελματία ιατρικό συγγραφέα, που γράφει το άρθρο, χωρίς το όνομά του να εμφανίζεται στη δημοσίευση (ghostwriter, συγγραφέας-φάντασμα). Ο επαγγελματίας συγγραφέας παρεμβάλλει και σχετικό ευνοϊκό σχόλιο, ενώ οι ερευνητές αναφέρονται ως συγγραφείς. Αντίστοιχα, φιλοξενούμενος συγγραφέας (guest author) είναι ο κλινικός ερευνητής που εμφανίζεται ως συγγραφέας, χωρίς ν' αναλύει τα δεδομένα ούτε να γράφει το χειρόγραφο.¹²

Πολλά είναι τα παραδείγματα ερευνών που δεν δημοσιεύθηκαν, επειδή δεν ήταν της εγκρίσεως της εταιρίας. Συνήθως, ο ερευνητής υπογράφει στα συμβόλαια ότι δεν θα δημοσιεύσει για ορισμένο διάστημα τα δεδομένα, χωρίς την έγκριση της βιομηχανίας.

Η επιστράτευση των προς μελέτη αρρώστων

Στον αγώνα δρόμου για να εγγράψουν νέους αρρώστους, οι εταιρίες υιοθετούν πρακτικές που διακυβεύουν το απόρρητο, καταχρώνται τη σχέση γιατρού-αρρώστου και αγνοούν βασικές απαιτήσεις της συναίνεσης των πασχόντων. Η ζήτηση δεν υπήρξε ποτέ τόσο μεγάλη όσο σήμερα. Ο αριθμός των φαρμάκων που βρίσκονται σε προκλινικές δοκιμές το 1998 ήταν 3.278.

Μελέτη του Γραφείου του Γενικού Επιθεωρητή του Υπουργείου Υγείας των ΗΠΑ (Office of Inspector General, OIG: Recruiting human subjects, pressures in industry-sponsored clinical research) τονίζει την α-νάγκη εφαρμογής σκληρών μέτρων για την εποπτεία της τακτικής που ακολουθείται στη συγκέντρωση αρρώστων κατά τις κλινικές δοκιμές.¹³

Οι γιατροί πληρώνονται σημαντικά ποσά για να στρατολογήσουν αρρώστους ή και για να ανοίξουν τους φακέλους των αρρώστων, ώστε οι εταιρίες να διαλέξουν ποιους θέλουν. Εξάλλου, οι γιατροί παρακάμπτονται συχνά με τις διαφημίσεις στον Τύπο ή τα μέσα μαζικής ενημέρωσης, που απευθύνονται κατευθείαν στο κοινό,¹⁴ για ένα νέο «θαυματουργό» φάρμακο, οπότε ακολουθούν τηλεφωνήματα αρρώστων να τους περιλάβουν κι αυτούς στη μελέτη του πολλά υποσχόμενου φαρμάκου.

Σχέσεις φαρμακοβιομηχανίας-γιατρών

Είναι αλήθεια ότι η βιομηχανία μεταφράζει τις βιολογικές προόδους σε προϊόντα χρήσιμα για τους αρρώστους. Το κάνει με κίνητρο το κέρδος, αλλά το κάνει και πρέπει να γίνει.⁶ Χρησιμοποιεί όμως κάθε μέθοδο, ώστε να έχει τους γιατρούς ευχαριστημένους, επειδή αυτοί είναι που γράφουν τις συνταγές. Το να ταξιδεύει κανείς ανά τον κόσμο, για να εμφανίζεται σε συμπόσια που οργανώνουν οι βιομηχανίες, έχει να κάνει πιο πολύ με εμπορική προώθηση παρά με εκμάθηση τεχνολογίας, σχολιάζει η Marcia Angel.¹⁵ Εκτός από τα ταξίδια των ερευνητών, είναι και εκείνα πολλών άλλων γιατρών σε διεθνή συνέδρια, χωρίς να

έχουν υποχρεωτικώς ανακοινώσεις, είναι τα πολυτελή γεύματα, εκδρομές και διάφορα δώρα. Αυτά θα μπορούσαν ν' αποτελούν εκπαιδευτικές ευκαιρίες, αλλά συνήθως, για τους πολλούς, δεν είναι.

Είναι ηθικές οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές;

Είναι προφανές ότι η προσπάθεια για επιστημονική ακρίβεια, αν δεν δεσμεύεται από ηθικά εμπόδια, είναι δυνατό να φθάσει σ' εγκληματικές ενέργειες (Ναζιστική Γερμανία, αλλά και η Tuskegee Study). Οδηγίες που ξεκινούν από τα δικαιώματα του ανθρώπου (Nuremberg, Helsinki και τροποποιήσεις) περί ανθρώπινου πειραματισμού, υποτίθεται ότι καθορίζουν τους όρους των δοκιμών. Στην πράξη, όμως, δεν συμβαίνει να γίνονται σεβαστές όσο θα περίμενε κανείς.¹⁶

Οι οδηγίες ορίζουν τους όρους εισδοχής ή αποκλεισμού των αρρώστων από μια κλινική δοκιμή. Για παράδειγμα, βαριές σηπτικές ή ανάλογες καταστάσεις δεν επιτρέπεται να τεθούν σε τυχαιοποιημένη μελέτη, πολλώ μάλλον να πάρουν placebo. Πλην όμως, πώς μπορούμε να στερήσουμε ένα σηπτικό άρρωστο από ένα νέο ισχυρό αντιβιοτικό, που καλύπτει το ενδεχόμενο (ίσως και απομονωμένο γνωστό) στέλεχος, θέτοντας σε κίνδυνο τον άρρωστο; Απ' το άλλο μέρος, η συμμετοχή στη δοκιμή ενός υποσχόμενου φαρμάκου ή μιας νέας θεραπείας θεωρείται και από τον απελπισμένο καρκινοπαθή σαν μια ευκαιρία, που φορτίζεται με την ελπίδα. Είναι υποχρέωση της καλής Ιατρικής να ενημερώσει τον άρρωστο για την ύπαρξη δοκιμαστικών μελετών και να πάρει τη φωτισμένη του συγκατάθεση ότι το πρωτόκολλο απαιτεί τυχαιοποίηση ή και χρήση placebo.

Στην περίπτωση του AIDS, η ίδια η FDA έχει δεχθεί τη συγκαταβατική (compassionate) χορήγηση ερευνητικού φαρμάκου κατ' εξαίρεση. Τούτο συμβαίνει και με άλλα φάρμακα και άλλες θεραπείες κατά περίπτωση.

Είναι ανήθικη η χρήση ομάδας εικονικού φαρμάκου (placebo);

Το ερώτημα τίθεται από πολλούς τελευταίως. Η πιο συγκεκριμένη επίθεση έγινε από τους Rothman και Michels του Boston University, στο *New England Journal of Medicine*,¹⁷ και στηρίζεται στη Διακήρυξη του Helsinki, η οποία περιέχει οδηγίες για την ηθική

των ερευνών επί ανθρώπων. Τη Διακήρυξη υιοθέτησε η World Medical Association, το 1964.

Η Διακήρυξη (WMA 1964, 1975) απαιτεί: "In any medical study, every patient—including those of a control group, if any— should be assured of the best diagnostic and therapeutic method". Η κατά γράμμα ερμηνεία της φράσης αποκλείει τη χρήση placebo, εφόσον υπάρχει ήδη κάποια θεραπεία. Τούτο δεν το δέχονται πολλοί και απαιτούν αναθεώρηση. Η συζήτηση δεν σταματά, με την FDA επικεφαλής να μη δέχεται να παραιτηθεί των placebo.

Στο τεύχος της 19 Σεπτεμβρίου 2000 των *Annals of Internal Medicine* υπάρχουν δύο άρθρα από μέλη της FDA, όπου συζητείται εκτενώς το θέμα,^{18,19} καθώς και άρθρο σύνταξης του R. Simon από το National Cancer Institute των ΗΠΑ,²⁰ αλλά και σχετικό ενημερωτικό άρθρο του Reynolds.²¹ Υπάρχει ομοφωνία ότι είναι πάντα ανήθικη η χρήση placebo-control σε βαριές αρρώστιες, για τις οποίες υπάρχει θεραπεία που βελτιώνει την επιβίωση ή ελαττώνει τη σοβαρή νοσηρότητα.

Η συνηθέστερη μορφή μελέτης, για τη σύγκριση μιας νέας θεραπείας με υπάρχουσα ενεργό θεραπεία, είναι τα λεγόμενα active-control equivalence trials (ACET). Η νέα θεραπεία πρέπει να δειχθεί ανώτερη ή τουλάχιστον ισοδύναμη με την υπάρχουσα και καθιερωμένη. Για τη συνηθέστερη αυτή μορφή ελεγχόμενων δοκιμών, συζητείται κατά πόσο προσφέρει κάτι ουσιώδες. Η απάντηση είναι καταφατική.

Η προσθήκη νέων φαρμάκων στα υπάρχοντα, εκτός του εμπορικού λόγου (αρχή: "me too"), σκοπεύει σε βελτιώσεις δραστηριότητας, φαρμακοκινητικής ή τοξικότητας, που δεν απαιτούν placebo-control. Ως παράδειγμα φέρονται τα τόσα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, που εισήχθησαν τελευταίως στη θεραπευτική, ενώ έχουν σχετικώς μικρές διαφορές μεταξύ τους. Πρόκειται μάλλον για μοίρασμα της μεγάλης όντως αγοράς των υπολιπιδαιμικών.

Αν υπάρχει «δραστική» θεραπεία, η δοκιμή με placebo συζητείται, εφόσον η αποτελεσματικότητά της είναι ασταθής και μέτρια, ενώ η νέα θεραπεία δεν αναμένεται να είναι πολύ καλύτερη από την υπάρχουσα. Εφόσον η διαθέσιμη θεραπεία είναι σαφώς και σταθερώς δραστική, η σύγκριση της νέας θα γίνει με την παλαιά και είναι ενδεδειγμένη (ACET). Placebo-control δεν έχει λόγο να γίνει.

Συμπεράσματα

Η σημερινή Ιατρική έχει το προνόμιο να διαθέτει ισχυρά και σχετικώς ασφαλή φάρμακα. Δυστυχώς, δεν είναι προσιτά, παρά μόνο στις πλούσιες χώρες. Η τιμή, ιδίως των νεότερων, είναι υψηλή. Η μελέτη τους περνά από το στάδιο του ανθρώπινου πειραματισμού. Απαιτείται όμως προσοχή και έλεγχος, ώστε όλα να γίνονται μέσα στα πλαίσια της ηθικής. Η χρήση τυχαιοποιημένων συγκριτικών δοκιμών είναι αναπόφευκτη, αλλά δημιουργεί ηθικά προβλήματα. Η σύγκριση με υπάρχουσα δραστική θεραπεία είναι ευκολότερη, ενώ η χρήση ομάδας placebo δεν είναι γενικώς δεκτή ούτε πάντοτε απαραίτητη. Ο άρρωστος δεν επιτρέπεται να μείνει χωρίς θεραπεία κατά τη δοκιμή. Δυστυχώς, υπήρξαν κατά την εποχή μας παραδείγματα απάνθρωπης συμπεριφοράς, όπως η Tuskegee Syphilis Study και οι πρόσφατες μελέτες για το AIDS στην Αφρική.

Η φαρμακοβιομηχανία διαθέτει οργανωμένη έρευνα, που οδηγεί στην απομόνωση, ανάπτυξη και παρασκευή πολύτιμων φαρμάκων. Είναι αναμφισβήτητο ότι χωρίς αυτή δεν θα είχαμε τη λαμπρή σημερινή Θεραπευτική.

Η κλινική μελέτη της δραστικότητας και ασφάλειας συνοδεύεται από πολλά προβλήματα. Χωρίς τη βασική έρευνα δεν θα φθάναμε στο σημερινό αποτέλεσμα, η προσπάθεια όμως να γίνουν όσο το δυνατό συντομότερα οι κλινικές δοκιμές, πολλές φορές οδηγεί σε απαράδεκτες πρακτικές. Εξάλλου, η προσπάθεια εμπορικής προώθησης των προϊόντων μπορεί να έχει ως συνέπεια ανεπιθύμητες σχέσεις με τους γιατρούς. Κάθε ενέργεια που δεν βλέπει τον άρρωστο ως πάσχοντα συνάνθρωπο, ο οποίος δικαιούται ό,τι καλύτερο, δεν είναι καλή Ιατρική.

Γ.Κ. Δαΐκος

Αμφιράειον Ίδρυμα Χημειοθεραπευτικών Μελετών

1. ROCKWELL DH, YOBSS AR, MOORE MB. The Tuskegee study of untreated syphilis. The 30th year of observation. *Arch Intern Med* 1964, 114:792
2. JONES J. Bad blood. The Tuskegee Syphilis Experiment. Free Press, 1993
3. RAMSEYS S. Ugly Tuskegee, beautifully told. *Lancet* 1998, 352:1075
4. CHIRAC P, SCHOEN-ANGERER T, VON KASPER T, FORD N. AIDS: patent rights versus patient's rights. *Lancet* 2000, 356:502
5. PEREZ-CASAS C, CHIRAC P, BERMAN D, FORD N. Access to fluconazole in less developed countries. *Lancet* 2000, 356:2102
6. BODENHEIMER T. Uneasy alliance, clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000, 342:1539
7. LO B, WOLF LE, BERKELEY A. Conflict-of-interest policies for investigators in clinical trials. *N Engl J Med* 2000, 343:1616-1620
8. McCRARY VAN S, ANDERSON CB, JAKOVljeVIC RS, KHAN T, McCULLOUGH LB, WRAY NP ET AL. A national survey of policies on disclosure of conflicts of interest in biomedical research. *N Engl J Med* 2000, 343:1621-1626
9. DRAZEN JM, KOSKI G. To protect those who serve. *N Engl J Med* 2000, 343:1643-1645
10. MARTIN JB, KASPER DL. In whose best interest? Breaching the academic-industrial wall. *N Engl J Med* 2000, 343:1646-1649
11. NATHAN DG, WEATHERALL DJ. Academia and industry: lessons from the unfortunate events in Toronto. *Lancet* 1999, 353:771-772
12. WEATHERALL D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000, 355:1574
13. EDITORIAL. Safeguarding participants in clinical trials. *Lancet* 2000, 355:217
14. LARKIN M. Clinical trials: what price progress? *Lancet* 1999, 354:1534
15. ANGELL M. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med* 2000, 342:1516
16. PELLEGRINO ED. The Nazi doctors and Nuremberg: Some moral lessons revisited. *Ann Intern Med* 1997, 127:307-308
17. ROTHMAN K, MICHELS KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994, 331:394
18. TEMPLE R, ELLENBERG SS. Placebo-controlled trials and active control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: Ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000, 133:455-463
19. ELLENBERG SS, TEMPLE R. Placebo-controlled trials and active control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: Practical issues and specific cases. *Ann Intern Med* 2000, 133:464-470
20. SIMON R. Are placebo-controlled clinical trials ethical or needed when alternative treatment exists? *Ann Intern Med* 2000, 133:474-475
21. REYNOLDS T. The ethics of placebo-controlled trials. *Ann Intern Med* 2000, 133:491-492