

A klinikai kutatások etikai értékelésének kiemelkedő etikai szempontjai

Kakuk Péter

DE, NK, Magatartástudományi intézet



**DEBRECENI
EGYETEM**

Az anyag elkészítését az

EFOP-3.4.3-16-2016-00021

„A Debreceni Egyetem fejlesztése a felsőfokú oktatás

minőségének és

hozzáférhetőségének együttes javítása érdekében” projekt

támogatta

A projekt futamideje 2017-2021

SZÉCHENYI 2020



**Európai Unió
Európai Szociális
Alap**



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

Néhány fogalmi alapvetés az embereken végzett klinikai vizsgálatokhoz

- Kutatás *versus* Terápia (célok, ártalmak, előnyök)
- Terápiás kutatás, nem-terápiás kutatás, innovatív kezelés, kísérletezés
- Innovatív kezelés = Nem-validált gyakorlatok (Levine), nem-validált terápia...
- Clinical trial = klinikai kutatás, esetleg klinikai teszt vagy próba, de semmiképpen sem vizsgálat (ez egy szerencsétlen fordítói hagyomány)
- Jelenleg a klinikai kutatások tudományosan legértékesebb tekintett formája a kettős vak randomizált placebo kontrollós kutatás, mely leginkább képes kompenzálni:
 - A vizsgálati alanyok közötti nagyfokú variabilitást, és
 - Számos torzítási tényezőt

Klinikai gyógyszervizsgálatok osztályozása „Ethical design”

- preklinikai vizsgálatok
 - állatkísérletek és laboratóriumi vizsgálatok
 - biológiai aktivitás és biztonságosság
 - 5-7 év
- klinikai vizsgálatok
 - I. fázis
 - II. fázis
 - III. fázis
 - IV. fázis

I. fázis

- 20-200 *egészséges* önkéntes (díjazás)
 - ha túl nagy a kockázat: *beteg*ek (lehet haszna is)
- biztonságosság – a maximálisan tolerálható hu-mán dózis meghatározása (a dózis fokozatos növelésével)
- a mellékhatások azonosítása (korlátozott mértékben lehetséges)
- farmakokinetikai adatok gyűjtése
- vak elrendezés; placebokontroll alkalmazása
- I/a (egyszeri, emelkedő dózisú adagolás) és I/b (ismételt gyógyszeradagolás egy vagy több dózisszinten) fázis
- 1 év

II. fázis

- 100-300 önkéntesen vállalkozó *beteg*
- hatásosság és mellékhatások
- farmakokinetikai adatok gyűjtése
- kettős vak elrendezés; kontrollált (placebo vagy terápia)
- *a III. fázis előkészítése*: a kezelési protokoll kialakítása (alanyok kiválasztása (kit és hány személyt?); dózis; adagolás (módja és formája); időtartam; végpontok; placebo)
- II/a fázis (kevesebb betegen végzett előzetes vizsgálat; farmakológiai hatékonyság)
- 2 év

III. fázis

- 5000-7000 önkéntesen vállalkozó *beteg*
- hatásosság és mellékhatások
- több vizsgálóhelyen zajló vizsgálatok
- randomizált; kontrollált (placebo vagy terápia); kettős vak elrendezés
- III/a (a törzskönyvezési kérelem benyújtása előtti vizsgálatok) és III/b (a törzskönyvezési kérelem benyújtását követően, a kérelem elbírálása alatt végzett vizsgálatok – a részeredmények alátámasztása) fázis
- 3-4 év
- sikeres lezárása esetén a gyógyszer törzskönyvezése
- a ***bizonyítékokon alapuló orvoslás*** legjobb bizonyítékait szolgáltatják

IV. fázis

- a gyógyszer már forgalomban van
- több ezer beleegyező *beteg*
- az elfogadott indikációban: hosszú távú hatékonyság és biztonság vizsgálata (pl. a dózis finomítása; interakciók; mellékhatások)
- indikáció bővítés
- gyógyszer-gazdaságtani elemzések
- prospektív; kontrollált (placebo vagy terápia); randomizált; lehetőleg kettős vak elrendezés
- nagymértékben leegyszerűsített formája: a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés (PMS – *Post Marketing Surveillance*)
- a gyógyszer egész piaci élete folyamán

Etikai alapkövetelmények I.

- A kutatás fontos: Értékes új tudást hoz létre (és a tudás más, kevésbé kockázatos módon nem hozható létre).
- Tájékozott beleegyezés (Nürnbergi Kódex, Helsinki Nyilatkozat, stb.)
 - Kompetens alany általi
 - Szabad, kényszermentes döntés
 - Értelmes döntéshez szükséges információk alapján
 - Az alany megértette a tájékoztatást!
- A tájékoztatás térjen ki a lehetséges alternatívákra, a beleegyezés és visszavonásának jogára, valamint a kutatást övező érdekkonfliktusokra.
- A kutatást végzők a kutatás érdekét alá kell rendeljék az alanyok jóléthez fűződő érdekének.
- A kutatás megkezdése előtt valamennyi előzetes bizonyítékkal rendelkezni kell a vizsgált kezelés biztonságosságát, hatékonyságát, megfelelő dózist illetően.

Etikai alapkövetelmények II.

- Az alany által viselt előnyök és ártalmak kedvező mérleggel rendelkezzenek
- Etikai bizottsági véleményt, kutatásetikai engedélyt kell beszerezni.
- Az adatokat monitorozó bizottságnak le kell állítani a kutatást, ha valamelyik kontroll csoportban alkalmazott kezelés jobbnak bizonyul, és jelenteniük kell a kiemelkedő új eredményeket az orvosoknak és a betegeknek.
- A bizonytalansági elv, vagy null hipotézis alkalmazása igazolt, azaz a különböző kontroll csoportok „ugyanannyira jók” (bizonytalanság).
- Az alanyokat kiválasztása igazságosan történik, és a sebezhető (kiszolgáltatott) populációkhoz különös érzékenységgel viszonyul. (börtönlakók, gyermekek, állapotos nők, mentálisan fogyatékkal élők)

Etikai követelmények: vitás ügyek 1.

Probléma:

A tájékozott beleegyezés gyakorlata nem felel meg a jogi és etikai követelményeknek. A tájékozott beleegyezés egy jogilag orientált defenzív gyakorlattá vált.

Válasz:

Mi elmondtunk mindent, a beteg aláírta...

A tájékozott beleegyezés egy diádikus folyamat eredménye, így abszurd azért is felelőssé tenni az orvost, hogy a beteg elméjében valóban történik valami, amit megértésnek nevezünk.

A tájékoztatást a betegek kognitív képességéhez kell szabni.

Döntéshozási segédeszközöket kell alkalmazni, melyek segítik a laikusok megértését.

A tájékozott beleegyezés ne egy egyszeri aktus legyen, folyamatos tájékoztatásra van szükség.

Etikai követelmények: vitás ügyek 2.

Probléma:

Az orvos mint kutató hivatásetikai státusza konfliktusos (érdekkonfliktus? szerepkonfliktus?)

- Orvos hivatásetikai alapelve:

- A beteg legjobb érdekében jár el, vagy „*Salus aegroti suprema lex esto*”

- A kutató hivatásetikai alapelve:

- A kutatás integritásának megőrzése, a jövőbeli betegek érdekében megbízható tudás előállítása

Válasz:

Az orvosnak nem szabad betegét bevonnia a klinikai kutatásba (RCT), ha kellő megalapozottsággal gondolhatja, hogy betege a kutatási ágban (adott csoportban) rosszabb kezeléshez jut

Etikai követelmények: vitás ügyek 3.

Probléma:

Mikor tekinthetjük a különböző kutatási ágakba bevont betegeknek nyújtott kezelést egyformán jónak?

- Milyen értékszempontokat használjunk annak eldöntéséhez, hogy a kezelések „egyformán jók”?
- Könnyen mérhető klinikai kimenetekhez kössük? (pl. 5 éves túlélés, magas vérnyomás csökkenése, stb.)
- Szélesebb kimenetekhez, pl. életminőség változás, beteg sajátos szempontjaihoz? (hajhullás, émelygés, extra költségek, impotencia, kényelmetlenség, több kórházi látogatás stb.)

Etikai követelmények: vitás ügyek 4.

Probléma:

Nagyon ritka, hogy a klinikus nem részesít előnyben valamely kezelést, mint legjobbat, vagy a beteg nem részesít előnyben egy kezelést a többi felett. Így, az egyformán jó kezelés esete valószínűtlen.

- Ugyanakkor, a „Melyik a legjobb kezelés?” kérdését illetően mégis bizonytalanság állhat fenn különböző betegcsoportok kezelésénél vagy különböző orvosok eltérő véleményét tekintetbe véve.
- (Freedman, B.) Elméleti versus Klinikai bizonytalanság (equipoise)

Etikai követelmények: vitás ügyek 5.

Probléma:

A klinikai kutatások ipari finanszírozása, piacosodása, a nem-akadémiai szereplők intenzív jelenléte.

- Csökkenő átláthatóság, profit érdekeltség torzító hatása, érdekkonfliktusok növekedése...

Válasz:

- Az ipari és az akadémiai szereplők közötti határok újra rajzolása...
- A pénzügyi érdekkonfliktusoknak a teljes tiltástól a transzparencia megköveteléséig történő szabályozása.

A kutatási alanyok kiválasztása

- a kutatási alanyok keresése és kiválasztása
 - toborzás: a lehetséges kutatási alanyok keresése
 - beválogatás (beválogatási és kizárási kritériumok)
- igazságosság
 - Ki viseli a terheket és a kockázatokat? \Leftrightarrow Ki részesül az előnyökből, a haszonból?
- általánosíthatóság
 - Mennyire általánosíthatók a kutatás eredményei?
 - kezelés, amikor nem szükséges
 - nem megfelelő kezelés
 - nem-kezelés, amikor szükség lenne rá

A kutatási alanyok kiválasztása

- problematikus kutatási alanyok
 - akiket bevonnak a kutatásokba (gyerekek; hallgatók; katonák; fogva tartottak; szegények; idősek (főleg otthonokban); pszichiátriai betegek (főleg intézetben); súlyos vagy végstádiumban levő betegek; etnikumok)
 - problémák
 - a tájékoztatás megértése (pl. pszichiátriai betegek, gyerekek és idősek)
 - önkéntesség (pl. pszichiátriai betegek, katonák és elítéltek)
 - kilátástalan helyzet (pl. szegények és végstádiumban levő betegek)
 - akiket **nem** vonnak be a kutatásokba (terhes nők)

Tájékoztatás és beleegyezés

➤ tájékoztatás:

- a kutatásról
 - kutatásról van szó
 - a kutatás célja és menete (randomizáció, vak elrendezés, placebo használata, beavatkozások (melyik standard, melyik kísérleti), időtartam)
 - a várható kockázatokról
 - az alany vagy mások számára várható haszonról
- az alternatív standard terápiákról, melyeket még alkalmazni lehetne
- az adatok titkosságára vonatkozó kérdésekről

Tájékoztatás és beleegyezés

➤ tájékoztatás:

- a kutatás során kap-e tájékoztatást az alany az eredményekről (a kibontakozó trendekről)? ha a várható kockázatok valamelyike bekövetkezik (egészségügyi kára származik az alanynak a kutatás során)
 - hogyan lehet kezelni a létrejött állapotot?
 - kap-e kártérítést az alany?
- kihez fordulhat az alany, ha
 - kérdései vannak a kutatással kapcsolatban;
 - a jogait megsértve érzi;
 - kártérítési igénye van?

Tájékoztatás és beleegyezés

➤ tájékoztatás:

- a finanszírozás módjáról
- a kutató intézményi hovatartozásáról
- a kutató érdekkonfliktusairól
 - pl. anyagi érdekkonfliktus fennállása
 - objektivitás; mások érdekeinek figyelembe vétele
- a részvétel önkéntes, az alany bármikor – indoklás és szankciók nélkül – kiléphet (vagy átkérheti magát másik csoportba)
- A kiskorúakat, 18 év alattiakat is megilleti a tájékoztatás. Külön tájékoztató anyagot kell készíteni számukra. *Hozzájárulásuk* nélkül nem vonhatók be a kutatásba.

Tájékoztatás és beleegyezés

- **tájékoztatás:**

- a tájékoztatási elfogultságok és torzítások problémája (a kutató érdeke, hogy a beteg részt vegyen a kutatásban)
 - mindenkinek ugyanazt a tájékoztató anyagot adni
 - független személy végezze

- **beleegyezés:**

- tájékozott – megértés (téves terápiás elképzelés)
- önkéntes
- *bármikor visszavonható*
- *jóváhagyás*

Klinikai egyensúly (clinical equipoise)

- a **klinikai egyensúly** állapota: a szakma egésze nem tudja eldönteni, melyik terápia a jobb
- egy új terápiás eljárást akkor lehet *kutatás* keretében egy már elfogadott eljárással összehasonlítani, ha a szakma egésze bizonytalan abban, hogy melyik a jobb eljárás
 - ilyenkor általában már rendelkezésre állnak megfigyelések s egyéb bizonyítékok, amelyek az új terápia hatásossága mellett szólnak, ugyanakkor a szakma mégis megosztott, hogy a két terápia közül melyik a jobb, és nem lehet közöttük racionális érvek alapján dönteni
 - etikus, mert a kutatás bármelyik szárnyába kerül is egy beteg, senki nem lehet biztos abban, hogy a jobb vagy a rosszabb terápiát kapja-e

Orvosi Hetilap (2008) **149/37**: 1753-1760

https://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_equipoise

Klinikai egyensúly

- a klinikai egyensúly mint feltétel azért fontos, mert ha biztosan lehetne tudni, hogy az egyik terápia rosszabb, mint a másik, akkor etikailag nem lenne megengedhető, hogy betegek a biztosan rosszabbat kapják ⇒ klinikai egyensúly hiányában etikátlan lenne a kutatást elkezdni
- ha a *kutatás közben* szűnik meg a klinikai egyensúly, vagyis konszenzus kezd kialakulni a vizsgálat közben a kibontakozó trendek alapján arról, hogy az egyik terápia jobb, mint a másik, akkor a kutatás további folytatása etikátlan lenne ⇒ a klinikai egyensúly megszűnése etikailag a kutatás abbahagyását indokolja
- kimondható tehát, hogy a klinikai egyensúly bármely kutatás elkezdésének és folytatásának általános feltétele: kutatást csak akkor szabad elkezdni, ha fennáll a klinikai egyensúly, s csak addig szabad folytatni, ameddig a klinikai egyensúly fennáll
- etikus lehet kutatást végezni, ha egy orvos meg van győződve ugyan az új terápia fölényéről egy régebbivel szemben, de a klinikai egyensúly fennáll, vagyis a szakma egésze mégis megosztott ebben a kérdésben, s nem látják bizonyítottnak az új terápia fölényét a régebbihez képest
- a klinikus közölheti ugyan a beteggel a személyes véleményét az új terápia relatív értékével kapcsolatban a régebbivel szemben, de hangsúlyoznia kell, hogy ez csak személyes vélemény, s nem a szakma álláspontja

Trendek: a kutatás befejezése

➤ Mikor kell a kutatást befejezni?

➤ a statisztikai adatokban megmutatkozó trend alapján (*a*) az egyik terápia hatékonyabbnak tűnik, de (*b*) ennek még nincs tudományos bizonyító ereje (statisztikailag még nem szignifikáns)

➤ Leállítható-e a kísérlet, hogy minden beteget a hatékonyabbnak tűnő terápiával kezeljenek?

➤ *etikai probléma*: a kísérletet

➤ nem állítják le – a kutatásban részt vevő egyik csoport kevésbé hatékony terápiában részesül

➤ leállítják – mivel az eredmény tudományos szempontból nem elfogadható (statisztikailag nem szignifikáns), ezért (*a*) a kutatási alanyokat feleslegesen veszélyeztették; ráadásul (*b*) a jövőbeli betegeknek is káros, mert továbbra sem ismert, hogy melyik terápia a legjobb

Trendek: a kutatás befejezése

- Mikor kell a kutatást a szignifikanciaszint elérése előtt megszakítani?
 - egy új terápia előnyös hatásának bizonyítása a szignifikanciaszint elérésével:
IGEN
 - egy új terápia ártalmosságának bizonyítása a szignifikanciaszint elérésével:
NEM
- Etikailag elfogadható, ha a kísérletben résztvevők egy része nem jár jobban, mint azok a betegek, akik a kísérletben nem vesznek részt, az azonban nem, ha a kísérletben résztvevők egy része rosszabbul jár, mint a kísérletben részt nem vevő betegek.
 - **"Ne árts!"** elve a kutatásban

Trendek: a kutatási alanyok tájékoztatása

- Fel kell-e tárni a kibontakozó trendeket a kutatási alanyok előtt?
 - a kibontakozó trendekről a kutatási alanyokat általában nem tájékoztatják
 - *oka*: az átlépések, illetve a kilépések miatt veszélybe kerülhet a kutatás tudományosan korrekt lezárása
 - beleegyezés szükséges (a ki/átlépésekre vonatkozó kérések nem tagadhatók meg)
 - a tájékoztatás során elmondják a potenciális kutatási alanyoknak, hogy a kibontakozó trendekről nem fogják tájékoztatni
 - ha az illető a részvételbe ilyen feltételek mellett is beleegyezik, az eljárás erkölcsileg nem kifogásolható
 - Helyi etikai bizottságok: a kutatás menetének felügyelete, indokolt esetben a kutatás megszakítása

Randomizáció

- Érvek a randomizáció alkalmazása
- **Ellen:** a randomizáció etikátlan, mert a tudomány és a társadalom érdekében feláldozza a kutatásban részt vevő betegek érdekét, eszköznek használja a kutatási alanyokat a tudomány és a társadalom érdekében, ami szemben áll a hagyományos orvos-beteg viszony alapelvével (a beteg érdeke a legfőbb törvény – a beteg kezelőorvosának minden ténykedését a beteg érdekének kell alárendelnie, és azt kell tennie, ami az adott betegnek a legjobb: azt a terápiát kell adnia a betegnek, amelyet a konkrét beteg egyedi körülményeit ismerve a legjobbnak tart, s nem azt, amelyet a véletlenszerű sorsolás a beteg számára a kutatás keretében kijelöl)
 - ? a kutatás során az egyes betegcsoportok által kapott terápiák elvben ekvivalensek (csak ebben az esetben etikus a vizsgálat)
 - ? ha elvben nem is lehet tudni, hogy az új, kísérleti terápia jobb-e, mint a régi, az orvos ritkán érzi úgy, hogy a betegek egyedi körülményeit ismerve is csak a véletlen alapján tud dönteni a lehetséges terápiás alternatívák (a régiek és az új) között
 - ha pedig az orvos úgy érzi, hogy az egyik terápia mindent összevetve mégis jobb a betegnek, mint a másik, akkor ezt kell javasolnia a beteg számára, s nem a véletlen alapján kell eldöntenie, mit kapjon a beteg

Randomizáció

- etikátlan random módon eldönteni, hogy mit kapjon a beteg
 - mindig azt kell a betegnek adni, ami az orvos szerint a betegének a legjobb
 - az orvosnak még klinikai egyensúly esetén is csak akkor etikus a beteget bevonnia a vizsgálatba, ha a klinikai egyensúly mellett az orvos személyesen is bizonytalan, hogy melyik terápia lenne a jobb a betegnek
 - ez azonban csak nagyon ritkán áll fenn, ezért a kutatást elkezdeni csak ritkán tűnik elfogadhatónak az egyedi orvos szemszögéből
 - kutatást csak abban a rendkívül ritka esetben lehetne etikusan végezni, amikor az orvos a konkrét beteg kapcsán sem tud dönteni, melyik lenne a legjobb terápia
 - valószínűleg bármely kutatást elvégezhetetlenné tenne

Randomizáció

- az orvos szubjektíve meg lehet győződve arról, hogy egy új, kísérleti terápia jobb (vagy rosszabb), mint a régi, ez csak sejtés, ami lehet, hogy téves, mert bizonyító erejű csak az elvégzendő kutatás eredménye lesz, s addig objektíve nem lehet megmondani, hogy az új, kísérleti terápia vagy a régebbi a jobb a betegek, s ezért nem etikátlan a két terápia között a véletlen alapján dönteni
- *probléma*: az orvosnak a szubjektív véleményét az összehasonlítható terápiák relatív értékéről el kell mondania a betegének; a beteg az orvos véleményét megismerve nem random módon fog a terápia lehetőségei közül választani
- *probléma*: ha a kutatás kezdetén még nem is lehet tudni, hogy az új vagy a régi terápia a jobb, a vizsgálat során valószínűleg kirajzolódnak majd trendek
 - ha a *trendek* megismerhetők és a betegek a rosszabb eredményt sugalló csoportba kerültek, az orvosnak a kutatásból való kilépését kellene javasolnia, hogy a betegek a jobb terápiában részesülhessenek; ez a vizsgálat befejezését természetesen lehetetlenné tenné
 - ha a *trendek* **nem** lesznek megismerhetők, akkor az orvosnak azt kellene tanácsolnia, hogy a beteg ne vegyen részt a vizsgálatban

Randomizáció

- az orvos elköteleződése a betegek iránt sem a kutatás elkezdését, sem annak végig vitelét nem tenné lehetővé, hacsak az orvos szubjektíve nem radikálisan bizonytalan az új terápia hatásosságát illetően
- annak ellenére, hogy ma a randomizált kontrollcsoportos klinikai vizsgálat a tudományos kutatás arany standardja, mivel az általánosítható ismeretek szerzésének nem ez az egyetlen megbízható módja, az általánosítható ismeretek szerzésének más formáit kell előnyben részesítenünk

Randomizáció *etikai korlátai*

a kutatás és a randomizáció etikai megítélésekor el kell kerülni két végletet

(a) utilitarista vélemény

- a randomizált kontrollcsoportos klinikai vizsgálatot – mivel ez az általánosítható ismeretek megszerzésének legmegbízhatóbb módja – a jövőbeli betegek érdekében akkor is el kell végezni, ha az az egyéni beteg érdekeinek feláldozását jelenti azáltal, hogy az illető random módon kiválasztott terápiát kap, s nem az orvosa által szubjektíve legjobbnak ítélt terápiát
 - ez az álláspont nyilvánvalóan etikátlan lenne, hiszen az egyéni beteg érdekeinek feláldozását jelentené a jövőbeli betegek és a tudomány érdekében
 - (b) a másik szélsőséges álláspont
 - szinte soha nem szabad betegeket kutatásba bevonni, bármekkora haszna lenne is ebből a tudománynak és a társadalomnak, hiszen mindig azt kell kapniuk, amit orvosuk számukra szubjektíve a legjobbnak tart, s csak azon ritka esetekben lehet kutatást végezni, amikor orvosuk bizonytalan abban, hogy mi lenne a betegnek a legjobb
 - középútas megoldás
 - kutatás végzésekor mindig vizsgálni kell a kutatás tétjét a beteg (a kutatási alany) szempontjából
 - javasolt szabály: minél súlyosabb a bevont kutatási alany betegsége, minél nagyobb számára a kutatás tétje, annál kevésbé a randomizáció, és annál inkább a klinikus és a beteg szubjektív meggyőződése dönthesse el, hogy milyen kezelést kapjon

Randomizáció

- a kutatás és a randomizáció etikai megítélésekor el kell kerülni két végletet
 - **(b)** a másik szélsőséges álláspont
 - szinte soha nem szabad betegeket kutatásba bevonni, bármekkora haszna lenne is ebből a tudománynak és a társadalomnak, hiszen mindig azt kell kapniuk, amit orvosuk számukra szubjektíve a legjobbnak tart, s csak azon ritka esetekben lehet kutatást végezni, amikor orvosuk bizonytalan abban, hogy mi lenne a betegnek a legjobb
- **középutas megoldás**
 - kutatás végzésekor mindig vizsgálni kell a kutatás **tétjét** *a beteg (a kutatási alany) szempontjából*
 - *javasolt szabály*: minél súlyosabb a bevont kutatási alany betegsége, minél nagyobb számára a kutatás tétje, annál kevésbé a randomizáció, és annál inkább a klinikus és a beteg szubjektív meggyőződése dönthesse el, hogy milyen kezelést kapjon

Randomizáció

➤ középutas megoldás

- ha a tét relatíve kicsi, akkor a kutatási alanyok random módon való besorolása – tájékozott beleegyezésükkel – etikailag nem kifogásolható, mert a beteg által elvileg tapasztalt csekély kárt ellensúlyozza a tudományos igazság gyors megszerzésének lehetősége
- ha a kutatási alany számára a tét nagy (például potenciálisan élet-mentő terápia vizsgálatáról van szó), a betegnek azt kell kapnia, ami szerinte és orvosa szerint a siker legnagyobb esélyével kecsegtet, még ha ez a siker csak szubjektív sejtéseken és nem tudományos bizonyítékokon alapul is
 - a betegek – érthető módon – minden esélyt meg akarnak ragadni, s nem szívesen vennék, hogy az ígéretes új terápiát bevonásukkal egy olyan kutatás keretében próbálják ki, amelyben a véletlen dönti el, hogy ahhoz hozzájutnak-e, vagy sem

Placebo használata

a placebo használata *elleni* érvek

- olyan betegek, akiknek a kezelésére létezne hatásos terápia, a kutatás ideje alatt kezelés nélkül maradnak, és így komoly – de egyébként elkerülhető – szenvedéseknek, fájdalmaknak illetve egészségkárosodás veszélyének lennének kitéve
 - a hatástalan kezelés problémája minden – nemcsak placebo-kontrollos – kutatás esetén felmerül – ez mindenfajta kutatás inherens kockázata
 - a placebokontrollos kutatások problematikusabbak, mert új, kipróbálás alatt levő eljárás, gyógyszer esetén az orvos csak bizony-talan abban, hogy az hatásos-e, míg placebo esetén az orvos biztos abban, hogy hatástalan kezelést ad a betegnek – ez utóbbi pedig elfogadhatatlan
- *módszertani érv*: ilyen kutatási elrendezésnél nagyon nehéz biztosítani, hogy a kutatás valóban vak legyen, vagyis sem a betegek, sem a kutatók ne találhassák ki, hogy ki részesül aktív kezelésben és ki placebóban

Placebo használata

a placebo használata *melletti* érvek

- ma egy gyógyszer piacra juttatása előtt az engedélyező hatóságok általában megkövetelik a gyógyszer hatásosságának tudományos bizonyítását, ezt pedig leginkább placebokontroll alkalmazásával lehet elérni
- még ha igaz is az a tétel, hogy bizonyítottan hatékony kezelés helyett nem szabad placebót alkalmazni, ez csak abban az esetben érvényes, ha a kezelés hatékonyságára valódi – tehát placebokontrollált – bizonyíték van

Placebo használata

- a placebo használata *melletti* érvek
 - a bizonyítottan hatásos terápiával való összehasonlítás (ez az úgynevezett aktív kontroll) problémája:
 - mivel a kettő közötti hatásbeli különbség valószínűleg kisebb lesz, mint a placebo és az új, hatásos terápia közötti különbség, ezért aktív kontroll esetén a hatásosság kimutatására a kutatásba több alanyt kell bevonni, ami egyben több ember veszélyeztetését is jelenti (a kutatásokba a szükséges legkisebb számú személyt kell bevonni)
 - mivel placebokontrollal a kutatás gyorsabban elvégezhető, a kutatási eredmények is korábban lesznek felhasználhatók, vagyis mindenkit korábban lehet a hatásosnak bizonyuló kezelésben részesíteni (több ember és gyorsabban részesülhet hatásos kezelésben)

Placebo használata

a placebo használata *melletti* érvek

- módszertani okokból még aktív kontrollos kutatás esetén is javasolni szokták egy placebo csoport képzését:
 - ha az új szert kipróbáló kísérleti csoport és az aktív kontroll-csoport között a kutatás során nem lesz szignifikáns különbség a javulásban, akkor placebo nélkül még mindig nem lehetne eldönteni, hogy mindkét terápia egyformán hatásos volt-e, vagy mindkettő egyformán hatástalan
 - ha egy standard kezelés bizonyítottan hatásosabb is, mint a placebo, előfordulhat, hogy egy bizonyos mintán nem hatásosabb, így nem lehet azzal érvelni, hogy az aktív kontroll hatásossága egy korábbi kutatásban placeboval szemben már bebizonyosodott, ezért elegendő a jelenlegi kutatásban már csak az aktív kontrollhoz hasonlítani a kísérleti terápiát

Placebo használata

alapelvek

- I. etikailag elfogadhatatlan placebokontrollált kísérletet végezni olyan betegség fennállása esetén, amelyre létezik hatásos kezelés, s amely kezelés nélkül életet veszélyeztető vagy irreverzibilis károsodás kialakulásával fenyeget
- II. ez még abban az esetben is igaz, ha a fenti betegségnek nincs elfogadott hatásos kezelése, mivel a placebokezelés biztosan hatástalan, míg az új, még nem bizonyított hatású gyógyszer csak lehet, hogy hatástalan
 - A. történeti kontroll alkalmazása
- III. alkalmazható placebo, ha a beteg nem reagál a standard terápiára (a kezelés hiányából nem származhat kára; a kezelés adásából nem származhat előnye, de lehetnek káros következményei)

Placebo használata

alapelvek

- IV. etikátlan a placebo adása, ha súlyos szenvedésekkel járó betegség tüneteinek enyhítésére lehetőség van
 - a kutatás keretein kívül minden szakmailag jól felkészült orvos ilyen esetben hatásos gyógyszert adna a betegnek (a terápiás kötelesség a kutatás során is fennáll)
- V. placebokontrollra általában olyan betegségek kutatása során van szükség, amelyek hullámzó lefolyásúak
 - ezek a betegségek periodikusan romlásra illetve javulásra (spontán remisszióra) hajlamosak, s így el kell különíteni a kipróbálandó gyógyszer hatását az esetleges javulástól (spontán remissziótól)

Placebo használata

alapelvek

- VI. minél kevésbé súlyos egy betegség, illetve minél kisebb a hatásos terápia fölénye a placebohoz képest, tudományosan annál indokoltabb, etikailag pedig annál megengedhetőbb placebokontrollált kutatást végezni
- ha a placebo használata a betegeknek nem okoz kárt, legfeljebb csak kényelmetlenséget, vagy a hatásos kezelés csak csekély előnyt biztosít a placebohoz képest, akkor a placebo használata etikailag elfogadható – *a beteg megítélése szerint is!*
- VII. a placebokontrollos kutatás még *enyhe tünetek esetén* is csak akkor elfogadható, ha a kutatás során megfelelő biztonsági intézkedéseket foganatosítanak
- **(i)** a beteg tájékozott beleegyezésével alkalmazzák; **(ii)** a betegek állapotát folyamatosan és gondosan követik; **(iii)** a placebót csak rövid ideig alkalmazzák; **(iv)** az alanyt azonnal kiléptetik a kutatás-ból, és standard terápiát alkalmaznak nála, amint állapota rosszabbodik