

Inimesel tehtavate biomeditsiiniliste uuringute eetika

Andres Soosaar

Teadus = teatud viisil uute teadmiste hankimine + teadmised ise

- Uus teaduslik teadmine inimese kohta tuleb ikka meist endist enda ja teiste inimeste vahendusel.
- Tõenduspõhise meditsiini kontekstis on järjest uuenev teaduslik teadmine absoluutselt vajalik.
- Teadus on selgesti sotsiaalne ettevõtmine ja sõltub suuresti sotsiaalsetest oludest

Teaduse eetos

Robert K. Mertoni (1942) järgi sisaldab teaduse eetos 4 komponenti:

- universalism
- 'kommunism'
- huvide puudumine (disinterestedness)
- organiseeritud skeptitsim

Teaduslike faktide hankimise põhiviisid

- Vaatlused on passiivsed ja eksperimendid sekkuvad.
- Vaatlustega seotud eetilised probleemid justkui lihtsamad ja selgemad kui katsete korral ja seotud eelkõige privaatsuse tagamise või eiramisega.
- Eksperimendi puhul on interventsioon loomulikku olukorda paratamatu ning eetikaküsimuste ring oluliselt mitmekesisem ja võimalike probleemide hulk oluliselt suurem uuringu kõikides etappides.

Teadusliku uurimistöö eetika ajalugu

- Kuni 20. sajandi keskpaigani puudus tegelikult vastav avalik diskussioon ja regulatsioonid.
- Tegevuse aluseks oli teadlaste tsunftis endas toimuv eneseregulatsioon.
- *Reich*'is kehtestatud juhised inimuuringute läbiviimiseks (1931). NB! Need juhised ei leidnud hiljem Saksamaal järgmist.

Reich'is kehtestatud juhised inimuuringute läbiviimiseks

1. Et mitte peatuda arengus, ei saa arstiteadus teatud juhtudel loobuda rakendamast uut tüüpi ravivahendite ja – meetodite kasutamisest, olgugi et neid ei ole piisavalt kontrollitud. Samuti ei saa täielikult loobuda inimestel sooritavatest teaduslikest katsetest, kuna vastasel juhul pidurduksid või jääksid hoopiski olemata edusammud haiguste avastamisel, ravimisel ja ennetamisel

Reich'is kehtestatud juhised inimuuringute läbiviimiseks

4. Iga uut tüüpi ravimeetod peab oma põhjenduses olema oma põhjenduses ja teostuses olema kooskõlas arstieetika põhimõtete ja arstikunsti ja –teaduse reeglitega.

Jätkuvalt tuleks kontrollida ja kaaluda, kas võimalikud kahjud ja loodetav kasu suhestuvad omavahel õigesti.

Uut tüüpi ravimeetodit tohib rakendada vaid juhul, kui seda on võimaluste piires eelnevalt loomadel katsetatud.

Reich'is kehtestatud juhised inimuuringute läbiviimiseks

5. Uut tüüpi ravimeetodit tohib rakendada vaid juhul, kui isik, kelle puhul seda rakendatakse või tema seaduslik esindaja, keda on antud ettevõtmise eesmärkidest teavitatud, on antud toiminguga nõus viisil, mida ei ole võimalik mitmeti interpreteerida.

Nõusoleku puudumisel tohib uut tüüpi ravimeetodit rakendada vaid juhul, kui tegemist on edasilükkamatu abinõuga elu säilitamiseks või raskete tervisekahjustuste tekkimise vältimisega ning varasema nõusoleku saamine pole asjaolusid arvestades võimalik.

Reich'is kehtestatud juhised inimuuringute läbiviimiseks

6. Eriti hoolikalt peaks kaaluma uut tüüpi ravimeetodi rakendamist laste ja alla 18-aastaste noorukite puhul
7. Arstieetika taunib igasugust sotsiaalse hädaolukorra ärakasutamist, mis võimaldaks rakendada uut tüüpi ravimeetodeid.

Reich’is kehtestatud juhised inimuuringute läbiviimiseks

9. Kliinikutes, polikliinikutes, meditsiini-asutustes ja muudes haigete ravi ja hooldamisega seotud asutustes tohib uut tüüpi ravimeetodit rakendada vaid siis, kui seda teeb juhtiv arst isiklikult või mõni teine arst tema sõnaselgel ülesandel ja täielikul vastutusel.

Reich’is kehtestatud juhised inimuuringute läbiviimiseks

10. Iga uut tüüpi ravimeetodi rakendamise juhu kohta tuleb koostada protokoll, millest nähtub abinõu eesmärk, selle põhjendus ja teostamise liik.

Kindlasti peab protokollis sisalduma märge ka selle kohta, et patsienti või vajadusel teda seaduslikult esindavat isikut on eelnevalt informeeritud meetodi rakendamise eesmärgi osas ning et ta on andnud selleks oma nõusoleku.

Juhul, kui ravimeetodit rakendati ilma nõusolekute punktis 5 lõige 2 äratoodud eeldustel, peab märge protokollis kirjeldama neid eeldusi üksikasjaliselt.

Reich'is kehtestatud juhised inimuuringute läbiviimiseks

12. Käesoleva juhise punktid 4 kuni 11 on kehtivad ka teaduslike katsete puhul (punkt 3). Peale selle tuleb arvestada ka järgnevate punktidega:

- Katse tegemine vastava nõusolekuta on igal juhul lubamatu.
- Tuleb loobuda igast inimkatsest, kui seda on võimalik teha loomadega. Inimkatseid tohib teha alles siis, kui eelnevalt on muretsetud kõik võimalikud patsiendi informeerimiseks ja tema kaitsmiseks olemasolevad materjalid meditsiinis labor- ning loomkatsetes kasutuselolevate bioloogiliste meetodite kohta. Antud tingimustel on igasugune põhjusetu ja plaanipäratu inimestega eksperimenteerimine iseenesest keelatud.
- Katsed laste ja alla 18-aastaste noorukitega on keelatud juhul, kui need võivad patsienti ohustada kasvõi pisimalgi määral.
- Katsed surevate inimestega ei sobi kokku arstieetika põhimõtetega ning on seetõttu lubamatud.

Nürnbergi tribunal

- Toimus 25.10.1946 – 20.08.1947
- Kohtualuste hulgas oli 23 meedikut, neist 7 mõisteti surma, 5 said eluaegse vangistuse, 4 lühemate erineva pikkusega vangistuse, 7 mõisteti õigeks.
- Süüdistuse käigus identifitseeriti 1750 ebainimlike uuringute ohvrit. Tegelikuses oli neid palju rohkem.

Nürnbergi tribunal

Natside sooritatud eksperimendid:

- ⌘ Madala õhurõhk ja sellest tuleneb O₂ puudus
- ⌘ Jahutamine jääkülmas vees
- ⌘ Tüüfusega seotud uuringud
- ⌘ Malaariaga seotud uuringud
- ⌘ Sulfaniilamiidide mõju haavade paranemisele
- ⌘ Sinepigaasi mõju uurimine
- ⌘ Süütepommide komponentide mõju uurimine
- ⌘ Steriliseerimine erinevate vahenditega
- ⌘ Merevee ja teiste lahuste joomine

Nürnbergi koodeks (1947)

10 olulist põhimõtet

1. Katsealuse isiku vabatahtlik nõusolek on tingimata vajalik, st vastaval isikul peab olema seaduslik võimalus oma nõusoleku andmiseks; ta peab olema võimeline vabalt otsust langetama; teda ei tohi mõjutada vägivalda, pettuse, kavaluse, surve, teeskluse või muul viisil mõjutamise ja sunniga; samuti peab tal olema vastava katse kohta piisavalt teadmist ja ta peab aru saama selle sisust, et võtta vastu mõistmisel ja teabel põhinev otsus. Viimane tingimus nõuab, et katsealusele isikule oleks enne jaatava otsuse saamist selgeks tehtud katse olemus, kestus ja eesmärk; nagu ka meetodid ja rakendatavad vahendid, kõik ebameeldivused ja ohud, mida on alust oodata, samuti tagajärjed tema tervisele või isikule, mis võivad osalemisest tuleneda.

Nõusoleku väärtuse kindlakstegemise kohustus ja vastutus selle eest lasub igaühel, kes katset korraldab, juhib või teostab. See on isiklik kohustus ja isiklik vastutus, mida ei saa karistamatult teisele üle kanda.

Nürnbergi koodeks (1947)

2. Katse peab olema seda laadi, millest võib oodata ühiskonna hüvangule viljakaid tulemusi, mida ei ole võimalik saavutada teiste uurimisvahendite ja meetoditega ning mis ei ole oma olemuselt suvalised ja mittevajalikud.
5. Katset ei tohi läbi viia, kui *a priori* on alust arvata, et võib saabuda surm või kestva keheline kahjustus, välja arvatud ehk nende katsete korral, kus katse korraldaja on ühtlasi katsealune.

Nürnbergi koodeks (1947)

4. Katse tuleb nii läbi viia, et välditakse mittevajalikke kehalisi ja vaimseid kahjustusi.
7. Tuleb teha vajalikke ettevalmistusi ning rakendada piisavaid ettevaatusabinõusid, et kaitsta katsealust ka kõige väiksema vigastamise, jääva tervisekahjustuse või surma võimaluse eest.

Nürnbergi koodeks (1947)

6. Ohumoment ei tohi kunagi ületada neid piire, mis tulenevad lahendatava probleemi humaansest tähendusest.
8. Katset võivad teostada ainult teaduslikult koolitatud isikud. Katse juhid ja teostajad peavad katse kõigil järkudel rakendama suurimat oskuslikkust ja suurimat ettevaatlikkust.

Nürnbergi koodeks (1947)

9. Katse jooksul peab katsealusel olema vabads katset lõpetada, kui ta on jõudnud kehaliselt või vaimselt punkti, milles talle näib selle jätkamine võimatu.
10. Katse jooksul peab katse juht olema alati valmis katset katkestama, kui temalt nõutava hea usu, erilise oskuslikkuse ja hoolikuse alusel on jõudnud otsusele, et katse jätkamine võib kaasa tuua katsealuse vigastamise, jääva tervisekahjustuse või surma.

1950-1970

- Nürnbergi koodeksi teadvustamine ja mõju jäi mujal maailmas ikkagi tagasihoidlikuks.
- New England Journal of Medicine avaldab 1966. a. Henry Beecheri artikli “Ethics and Clinical Research”, kus ta analüüsib 22 avaldatud juhtumit ja leiab neis mitmeid tõsiseid eetilisi eksimusi. Taolised teated ilmuvad peatselt ka UK, Kanada, Uus-Meremaa kohta.
- Jewish Chronic Disease Hospital ja Tuskegee süüfilise uuringu juhtumid said iseseisvatena laialdaselt tuntuks kui ebaeetilised teadusuuringud.

- Jewish Chronic Disease Hospital juhtumi korral süstiti 1963. a. selle haigla 22 patsiendile elavaid vähirakke ilma nende teadmiseta sellest ning uuriti organismi immuunsüsteemi võimet neid rakke hävitada.
- Tuskegee süüfilise uuring kestis 1932-1972 ning sinna oli algselt haaratud 400 mustanahalist meessoost süüfilisehaiget. Uuriti aastakümneid haiguse kulgu ilma patsiente sobivalt ravimata.

WMA Helsingi deklaratsioon

- World Medical Association (WMA) on oluline rahvusvahelist bioeetikat edendav organisatsioon, vt. <http://www.wma.net/e/ethicsunit/index.htm>
- Helsingi deklaratsioon on arvatavasti kõige olulisem valdkonna dokument
- Võeti vastu 1964. a., hiljem mitmeid kordi täiendatud.
- Lisas 3 uut olulist põhimõtet Nürnbergi koodeksile ja teistele senistele deklaratsioonidele:
 - ⌘ eristatakse terapeutilist ja mitteterapeutilist biomeditsiinilist uurimistööd
 - ⌘ 1975.a. lisandub selge vajadus või nõue sõltumatu eetikakomitee osalemisest uuringu eetiliste aspektide hindamisel (p.13 viimases versioonis)
 - ⌘ esitati lähedase nõusoleku vajadus, kui katsealune ise ei ole võimeline nõusolekut andma.

WMA Helsingi deklaratsioon

A. Sissejuhatus

1. Inimestel tehtav meditsiiniuuring hõlmab ka uuringuid, mis põhinevad nii identifitseeritaval inimmaterjalil kui ka identifitseeritavatel andmetel.
5. Inimesel tehtud meditsiiniuuringute puhul ei tohi teaduse ega ühiskonna huvid iialgi prevaleerida inimese enda heaolu üle.

WMA Helsingi deklaratsioon

9. Uurijad peavad tundma inimuuringute eetilisi, õiguslikke ja regulatiivseid nõudeid, mis kehtivad nii nende kodumaal kui ka rahvusvaheliselt. Riigi ükski eetika-, õiguslik või muu eeskirjaline nõue ei tohi vähendada ega tühistada ühtegi käesoleva deklaratsiooniga inimese kaitseks kehtestatud nõuet.

WMA Helsingi deklaratsioon

B. Kõikidele meditsiiniuuringutele kehtestatud põhimõtted.

10. Arsti kohustuseks on ka meditsiiniuuringu korral kaitsta inimese elu, tervist, privaatsust ja väärikust.
13. Inimesel tehtava uuringumenetluse kavand ja teostus peab olema selgelt kirjeldatud katseprotokollis, mis tuleb esitada selleks moodustatud eetikakomiteele arutamiseks, kommenteerimiseks ja juhendumiseks ning vajadusel ka heakskiidu saamiseks.....

WMA Helsingi deklaratsioon

15. Inimesel võivad meditsiiniuuringut teha ainult teaduslikult pädevad isikud kliiniliselt kompetentse meditsiinipersonali kontrolli all. Vastutus uuritava inimese eest lasub alati meditsiiniliselt pädeval isikul, mitte kunagi aga uuritaval inimesel, kuigi ta on andnud oma nõusoleku.
18. Inimuuuringut võib teha ainult sel juhul, kui eesmärgi tähtsus kaalub üles sellest uuritavale sugeneva võimaliku riski ja vaevused. See on eriti tähtis, kui uuritavaks on terved vabatahtlikud.

WMA Helsingi deklaratsioon

20. Inimesel tehtavas arstiteaduslikus uuringus osalemine on vabatahtlik ja osalejad peavad olema teavitatud uurimisprojekti olemusest. Täpsemalt vt punkt 22.

22. Uurismiprojektis osalemiseks informeeritud nõusoleku saamise korral peab arst olema eriti ettevaatlik, kui uuritav on arstiga sõltuvussuhtes või nõustub surveseisundis. Niisugusel juhul võtab informeeritud nõusoleku hästi informeeritud arst, kes pole uuringuga seotud ning kes on suhtes täiesti sõltumatu.

WMA Helsingi deklaratsioon

24. Juhul kui uuritav on juriidiliselt teovõimetuks tunnistatud, füüsiliselt või vaimselt võimetu nõusolekut andma või on seaduse järgi teovõimetu alaealine, peab uurija saama kooskõlas vastavate seadusesätetega informeeritud nõusoleku seaduslikult eeskostjalt...

27. Nii autorid kui kirjastajad alluvad eetilistele kohustustele. Katsete tulemused, mis ei ole tehtud kooskõlas deklaratsiooni põhimõtetega, ei ole aktsepteeritavad ega kuulu publitseerimisele.

WMA Helsingi deklaratsioon

C. Raviga seotud meditsiiniuuringute
lisapõhimõtted

28. Arst võib kombineerida arstiteadusliku uurimistöö ravitegevusega, kuid ainult sellises ulatuses, et uurimistöö oleks õigustatud võimaliku ennustusliku, diagnostilise või ravialase väärtusega. Kui meditsiiniuuringus kombineeritakse ravitegevusega, siis peab lisanõuete abil kaitsma uuritavat patsienti.

WMA Helsingi deklaratsioon

29. Uuest meetodist sugenevat kasu, riski ja uuritava koormust ning meetodi tõhusust peab võrdlema käibeolevate parimate ennetus-, diagnoosimis- ja ravimeetoditega. See ei välista aga platseebo kasutamist või mitteravimist, et uurida ennetus-, diagnoosimis- ja raviviise, mille kohta ei ole veel heaks kiidetud meetodeid.

Belmonti raport (1979)

<http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>

- USA Kongress moodustas 1974 vastava komisjoni (National Commission for the Protection of Research Subjects of Biomedical and Behavioral Research), mis sai ülesandeks formuleerida alusprintsipiid inimuuringute korrektseks läbiviimiseks.
- Töö tulemuseks saanud Belmonti raportis toodi välja 3 põhiprintsiipi (Brody, 2002): *respect for persons* (treating individuals as autonomous agents and protecting persons with diminished autonomy), *beneficence* (minimizeering harms and maximizing benefits), *justice* (fairness in the distribution of the benefits and burdens of research)
- Belmonti raportist tulenevad Beauchampi ja Childressi 4 põhiprintsiipi: autonoomia, heategemine, mittekahjustamine, õiglus.

CIOMS juhtnöörid

- CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences
- International Ethical Guideline for Biomedical Research Involving Human Subjects, 1982, 1993, 2002.

http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm

- Sisaldab 21 juhtnööri biomeditsiiniliste inimuuringute korrektseks läbiviimiseks

CIOMS juhtnöörid

Juhtnöör 11: Kontrollrühm kliinilistes uuringutes

Üldise reeglina peaks diagnostilise, terapeutilise või ennetava uuringu kontrollrühma uuritavad saama efektiivse kindlakstehtud sekkumise. Mõnedel juhtudel võib olla eetiliselt aktsepteeritav kasutada alternatiivset komparaatorit nagu platseebo või “ravi puudumine”

Platseebot võib kasutada:

- ⌘ kui ei ole efektiivset kindlakstehtud sekkumist
- ⌘ kui efektiivse kindlakstehtud sekkumise mittekasutamine tooks uuritavatele kõige enam kaasa ajutise düskomfordi või sümptomite nõrgenemise viibimise
- ⌘ kui efektiivse kindlakstehtud sekkumise kasutamine komparaatorina ei anna teaduslikult usutavaid tulemusi ja platseebo kasutamine ei lisa mingit riski katseisikutele tõsise või pöördumatu kahju tekkimiseks

CIOMS juhtnöörid

Juhtnäär 14: Laste kaasamine uuringusse

Enne uuringut lastega peab uurija olema veendunud, et

- ⌘ uuringut ei saa samavõrd hästi teha täiskasvanuil
- ⌘ uuringu eesmärk on saada tulemusi, mis on olulised laste tervisevajadustele
- ⌘ iga lapse vanem või seaduslik esindaja on andnud loa uuringuks osalemiseks
- ⌘ iga lapse nõusolek on saavutatud vastavalt tema võimetele
- ⌘ lapse keeldumist osaleda või jätkata uuringus osalemist saab olema respektieritud.

Guidelines for Good Clinical Practice

- International Conference on Harmonization avaldas 1996.a. heade kliiniliste tavade juhtnöörid, mis reguleerivad küllalt täpselt ravimite kliinilisi uuringuid.

<http://www.sam.ee/orb.aw/class=file/action=preview/id=1984/kliinilised+katsetused.pdf>

- Eesti regulatsioonid, vt <http://www.sam.ee/174>
- Vt lähemalt prof Kiiveti vastav loeng

EN Oviedo konventsioon (1997)

- Euroopa Nõukogu Inimõiguste ja biomeditsiini konventsioon: Inimõiguste ja inimväärrikuse kaitse bioloogia ja arstiteaduse rakendamisel.

<https://www.riigiteataja.ee/ert/act.jsp?id=27546>

- Ratifitseeritud riigikogus 05.12.2001

V PEATÜKK. Teadusuuring

Artikkel 15. Üldpõhimõte

Bioloogia ja arstiteaduse valdkonnas võib teha teadusuuringuid, mis on kooskõlas käesoleva konventsiooni sätete ja teiste inimese kaitset tagavate õigussätetega.

Artikkel 16. Uuritava inimese kaitse

Inimuuringut võib teha ainult järgmistel tingimustel:

- i) inimuuringule ei ole võrdväärset alternatiivi;
- ii) asjaosalise isiku risk ei ole suurem, kui uuringust tulenev võimalik kasu;
- iii) uuringukava on pärast selle teadusliku väärtuse sõltumatut kontrollimist, kaasa arvatud uuringu otstarbekuse kindlakstegemine, ja erinevate erialade esindajate poolt eetilise hinnangu andmist kinnitanud pädev instants;
- iv) uuritav isik on informeeritud oma õigustest ja seadusega ettenähtud kaitseabinõudest;
- v) artiklis 5 ettenähtud nõusolek on antud selgesõnaliselt, konkreetse juhtumi jaoks ja dokumenteerituna; niisuguse nõusoleku võib igal ajal vabalt tagasi võtta.

UNESCO bioeetika ja inimõiguste ülddeklaratsioon(2005)

- http://portal.unesco.org/shs/en/file_download.php/46133e1f4691e4c6e57566763d474a4dBioethicsDeclaration_EN.pdf
- Formuleeritakse universaalsed bioeetika printsiibid nii individuaalsel kui kollektiivsel tasandil

UNESCO bioeetika ja inimõiguste ülddeklaratsioon(2005)

Art. 18 Läbipaistvus

Iga otsus või tegevus peaks, vastavuses artiklis 11 esitatud tingimustega privaatsusest ja konfidentsiaalsusest, olema :

- (i) Tehtud läbipaistvalt ja avatult
- (ii) Kättesaadav asjasse puutuvate isikute ja tsiviilühiskonna piisavale hindamisele ja
- (iii) Võimaldatud informeeritud, laialdane ja pluralistlik avalik arutelu.

UNESCO bioeetika ja inimõiguste ülddeklaratsioon(2005)

Art. 20 Eetikakomiteed

Sõltumatud, multidistsiplinaarsed ja pluralistlikud eetikakomiteed peaksid olema moodustatud, edendatud ja toetatud sobival tasemel, et

- (i) Hinnata inimestel läbiviidavate uurimisprojektide eetilisi, õiguslikke ja sotsiaalseid aspekte.
- (ii) Formuleerida soovitusi ja toetada juhtnööride loomist käesoleva deklaratsiooni eesmärkide raames ja kooskõlas deklaratsiooni printsiipidega.
- (iii) Edendada bioeetika arutelusid ja haridust

Teadusliku uurimistöö eetika Eestis

- Riigi poolt rahastatav biomeditsiiniline uurimistöö inimestel ja ravimite kliinilised uuringud peavad saama selleks eetikakomitee heakskiidu.
- Eestis on 2 inimuuringute eetikakomiteed: Tartus on see seotud Tartu Ülikooliga ja Tallinnas TAlga
- TÜ inimuuringute eetikakomitee kohta, vt <http://www.med.ut.ee/teadus/eetikakomitee>