

Disertační práce: Etické problémy v souvislosti se zapojením pacientů a lékařů v klinickém výzkumu

Autorka práce: Mgr. Olga Norková

Vedoucí práce: prof. PhDr. RNDr. Helena Haškovcová, CSc.

Univerzita Karlova

Fakulta humanitních studií

Studijní program: Filosofie

Doktorský obor: Aplikovaná etika

Oponentský posudek: MUDr. Anetta Jedličková, Ph.D.

Téma, které si autorka zvolila pro svou výzkumnou činnost a zpracovala v předložené disertační práci, patří bezpochyby k aktuálním tématům etiky klinického výzkumu. Zranitelnost pacientů, kteří se klinického výzkumu aktivně účastní, je častým předmětem odborných diskusí, avšak problematika etických aspektů při zařazování pacientů do klinického výzkumu je v praktické rovině omezována převážně na proces informování pacienta a podepsání informovaného souhlasu. Tuto problematiku je proto nutné nadále zkoumat z pohledu rozličných zainteresovaných skupin a autorka disertační práce aktuální etické téma rozšiřuje o další aspekty.

Text disertační práce v rozsahu 166 stran, včetně 11 stran bibliografických odkazů, je rozčleněn do osmi kapitol textu a dalších tří kapitol příslušných seznamů (seznam zkratk, seznam grafů a tabulek a seznam použité literatury). Celkem čtyři přílohy jsou v rozsahu dalších 40 stran.

V úvodu disertační práce autorka stručně představuje téma a obsah své práce. V druhé kapitole jsou vymezeny základní pojmy týkající se klinických hodnocení, teoretická východiska etických aspektů a relevantní právní rámec. V této kapitole položila autorka mimo jiné otázku, „do jaké míry mohou být klinické výzkumy s účastí lidských subjektů financované farmaceutickými společnostmi opodstatněné a výsledky těchto výzkumů zveřejňované v odborných publikacích pravdivé?“ (str. 17). Zůstává však nejasné, jak se k této problematice vymezuje sama autorka disertační práce.

Ve třetí kapitole se autorka zaměřila na klinický výzkum v onkologii. Kapitola obsahuje data o incidenci karcinomu prsu u žen, nádoru prostaty a nádoru tlustého střeva a konečnicku u mužů v České republice. Dále autorka podrobně popisuje komplexní onkologickou péči a neopomenula práva pacientů s onkologickým onemocněním. Zamýšlí se nad problematikou morální povinnosti člověka účastnit se klinického výzkumu ve prospěch ostatních, představuje nejčastější etická dilemata v souvislosti se zařazením pacientů s onkologickým onemocněním do rané fáze klinického hodnocení a detailně popisuje princip dvojího účinku.

Ve čtvrté kapitole se autorka zaměřila na problematiku vzájemného vztahu lékaře a pacienta, včetně problematiky poskytování adekvátních informací pacientům před jejich zařazením do klinického hodnocení.

V úvodu výzkumné části disertační práce autorka popisuje zvolenou metodiku výzkumného šetření. V následující šesté kapitole jsou data získaná z analýzy výzkumného šetření rozdělena do tematických podkapitol nazvaných Etický pohled – zkoušející lékař, Etický pohled – Osoby blízké, Etický pohled – Předchozí zkušenost s onkologickou léčbou a Etický pohled – Postoj k životu. Autorka prokládá výpovědi respondentů s teoretickými poznatky převzatými z literatury a srovnává je s výsledky jiných výzkumných šetření. V sedmé kapitole autorka shrnula výsledky svého výzkumného šetření a osmá kapitola je věnována etickému zamyšlení.

Disertační práce je napsána čtivě, autorka zpracovala obsáhlé množství teoretických informací. Největší nedostatek shledávám v uchopení tématu. Cíl práce, který si autorka stanovila, je v jednotlivých kapitolách uveden poněkud rozdílně:

- a) Cílem práce, který si autorka vytýčila a uvedla v abstraktu disertační práce, bylo detekovat a porozumět etickým aspektům rozhodování subjektů s onkologickým onemocněním k účasti v rané fázi klinického hodnocení.
- b) Cílem předložené práce, který je představen v úvodu práce (str. 12), bylo detekovat a porozumět dilematickým aspektům rozhodování subjektů s onkologickým onemocněním k účasti v rané fázi klinického hodnocení.
- c) Cílem, který je uveden v kapitole 5 (str. 82), bylo porozumět etickým dilematům rozhodování subjektů s onkologickým onemocněním k účasti v rané fázi klinického hodnocení.
- d) Cílem výzkumného šetření, prezentovaném v kapitole 5.2 (str. 84), bylo porozumět rozhodování subjektů (to, co respondenti definují jako „sociální realitu“ a její důsledky) k účasti v rané fázi klinického hodnocení a porozumět mu z hlediska subjektivně konstruovaných realit, které jsou u každého respondenta jiné.

Autorka se ve svém výzkumu zaměřila více na šetření a popis různých situací, které předcházely procesu rozhodování k účasti v klinickém hodnocení a následně ovlivnily rozhodování, než na etické aspekty či etická dilemata. Identifikovala spíše sociální faktory, které ovlivňují rozhodování subjektů k účasti v klinickém hodnocení, nikoli etické aspekty, které by si jednoznačně zasloužily hlubší analýzu. Ačkoli jsou výsledky šetření zajímavé, nejsou uchopeny z pohledu etiky a aplikovány do roviny etiky. Jasnou etickou interpretaci výsledků výzkumného šetření obsahuje pouze kapitola 6.1.4.

Za velmi přínosné považuji, že se autorka v osmé kapitole (Etické zamyšlení) věnovala některým etickým aspektům dané problematiky v obecné rovině. V pojednání se zamýšlí nad principem autonomie, úskalími dehumanizované medicíny, konceptem individualizované péče a nadějí jako hodnotou.

Několik poznámek k formální a obsahové stránce předložené disertační práce:

#### 1. Formální nedostatky (například překlepy, nepřesnosti, chyby apod.):

- Str. 1 (nečíslovaná): Chyba v názvu práce: „Etické problémy v souvislosti se zapojením pacientů a lékařů v klinickém výzkumu“ (dvě písmena „v“ za sebou).
- Str. 6 (nečíslovaná): Abstrakt v angličtině: „Twelve...“ (místo twelve).
- Str. 71: „E. Pellegrino a D. C. Thomasma, kteří jsou oponenti...“

- Str. 72: „...delegování na zkoušejícího lékař...“
- Str. 79: „Placebo jako opomíjená část léčby“, avšak v bibliografických odkazech je publikace uvedena pod názvem „Placebo jako opomíjená součást léčby“ (odkaz 61).
- Str. 80: Uvedeno „J. Tomášek“, avšak v bibliografických odkazech je autor uveden jako K. Tomášek (odkaz 135).
- Čísla nejsou v disertační práci uváděna konsistentně, například:
  - abstrakt (str. 4) a str. 140: „čtrnáct“ uvedeno pouze slovně;
  - str. 69 a str. 116: „14“ uvedeno pouze číslicí;
  - str. 98 a str. 124: „čtrnáct (14)“ uvedeno slovně i číslicí.
- Jednopísmenné předložky (například v, s, k, u, o) jsou ponechány na konci řádků, a jsou tak odděleny od podstatného jména, s nímž souvisí, například str. 15, 27, 56 a další.
- Oddělení zkratk rodých jmen (iniciál) od příjmení na rozhraní řádků, například str. 49, 115, 145 a další.
- Řadové číslovky psané číslicemi před podstatnými jmény jsou ponechány na konci řádků, a jsou tak odděleny od počítaného podstatného jména, například str. 26, 39.

## 2. Věcné nedostatky:

- Str. 13, 30 a 34: Odkaz na legislativu: „zákon č. 36/2018 Sb.“ je uváděn v práci nesprávně. Jedná se totiž o novelu zákona č. 378/2007 Sb. Správně se uvádí původní číslo zákona s dovětkem: „ve znění pozdějších předpisů“. Novela zákona se uvádí pouze, pokud by chtěla autorka zdůraznit, že určitá skutečnost byla upravena až novelou zákona, jinak se uvádí původní (základní) číslo zákona bez ohledu na počet novel.
- Str. 29: Nesprávně uvedeno datum aktualizace směrnice GCP: „Dne 6. listopadu 2017 byla směrnice GCP aktualizována.“ Směrnice byla podepsána dne 9. listopadu 2016, publikována byla dne 15. prosince 2016 a v platnost vstoupila dne 14. června 2017.
- Str. 31: Nesprávně uvedeno datum „směrnice Komise 2005/28/ES ze dne 9. dubna 2005.“ Správné datum je 8. dubna 2005.
- Str. 35: Poněkud nepřesná formulace ve větě: „Stanovisko vydané multicentrickou etickou komisí je závazné pro celý stát.“ Zřejmě bylo myšleno, že: Stanovisko vydané etickou komisí pro multicentrická klinická hodnocení je závazné pro všechna centra v České republice.
- Str. 166: Nesprávně uveden „zákon č. 372/2011 Sb., o specifických zdravotních službách“, správně je zákon č. 373/2011 Sb. (odkaz 153).
- V některých spojeních použila autorka pojem subjekt hodnocení nesprávně. Subjektem hodnocení se stává pacient až po zařazení do klinického hodnocení, jak správně uvádí autorka v názvu kapitoly 6.1.5. Avšak v některých spojeních autorka použila pojem subjekt hodnocení i přesto, že pacient do klinického hodnocení zařazen vůbec nebyl, například str. 148: „Pokud subjekty hodnocení odmítnou účast v klinickém hodnocení...“ Případně také str. 58: „...důvody zamítnutí subjektů k účasti v klinickém hodnocení podle nich jsou...“ V těchto případech nemůžeme mluvit o subjektu hodnocení, protože pacient není v žádném hodnocení zařazen.

- Autorka v práci kolísá mezi pojmy subjekt a subjekt hodnocení. Pojem subjekt není v oblasti klinických hodnocení definován. V některých spojeních, u nichž použila autorka místo pojmu subjekt hodnocení pouze pojem subjekt, nezní formulace zcela srozumitelně, například str. 67: „Zkoušející lékař je ve vztahu k subjektům v nadřazeném postavení.“ Z tohoto sdělení neplyne zcela jasně k jakým subjektům. Případně str. 72: „Informovaným souhlasem se rozumí projev vůle subjektu k účasti v klinickém hodnocení.“ V tomto případě dokonce autorka cituje definici v příslušném pokynu Státního ústavu pro kontrolu léčiv (odkaz 77), v němž je však uveden správný pojem, tedy subjekt hodnocení.

### 3. Nepřesné nebo nedůsledné citace:

V některých z níže uvedených případů se jedná o zprostředkovaně převzatou informaci, a tedy o odkaz na nepůvodního autora. Nelze předpokládat, že bylo nemožné dohledat všechny původní zdroje informací a není uvedena alespoň vysvětlující poznámka, například „citováno podle...“

- Str. 28: „Mezinárodní etické směrnice pro oblast biomedicínského výzkumu s účastí lidských subjektů (Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects)“ – chybí odkaz na směrnice, je odkaz na F. Křepelku (odkaz 80).
- Str. 30: „Pokyny jsou v souladu s překladem ze Směrnic EU a platnými právními předpisy České republiky“ – chybí původní zdroj informace, je uveden odkaz na A. Jedličkovou (odkaz 72), která však cituje příslušný pokyn Státního ústavu pro kontrolu léčiv.
- Str. 34: § 53 odst. 2 zákona o léčivech (žádný z příslušných zákonů, tj. zákon č. 378/2007 Sb., ani jeho novela zákon č. 36/2018 Sb.) neobsahuje citovanou definici etické komise v uvedeném paragrafu a odstavci.
- Str. 35: Citovaný „§ 53b odst. 1“ neexistuje.
- Str. 44–45: U uvedené citace z Doporučení Rady Evropy č. 1418/1999 O ochraně lidských práv a důstojnosti nevyлéčitelně nemocných a umírajících chybí odkaz na příslušné doporučení, je uveden pouze odkaz na M. Opatrnou (odkaz 104).
- Str. 48: První a druhá věta kategorického imperativu – chybí odkaz na I. Kanta, je uveden odkaz na M. Váchu a kol. (odkaz 137).
- Str. 49: „J. Harris poté dodává, že...“ – chybí zdroj tohoto tvrzení (v předchozím textu je správně uveden odkaz na A. Doležala, který upozorňuje na J. Harrisovu první argumentaci).
- Str. 57: J. Křivohlavý a J. Kaczmarzyk publikace Poslední úsek cesty (odkaz 81), ale v seznamu použité literatury je citovaná publikace uvedena jako odkaz 82.
- Str. 69: Autorka v textu uvádí a odkazuje na disertační práci A. Jedličkové, v seznamu použité literatury je však uvedena její publikace, nikoli disertační práce (odkaz 72).
- Str. 71: „E. Pellegrino a D. C. Thomasma, kteří jsou oponenti principu autonomie pacienta uvádějí, že...“ – chybí odkaz této původní citace, je uveden odkaz na T. L. Beauchamp a J. F. Childress (odkaz 7).
- Str. 111: Platón, Aristoteles, Kant – chybí odkazy citace, u prvních dvou autorů je uveden odkaz na J. Sokola (odkaz 122).

- Str. 114: První věta kategorického imperativu – chybí odkaz citace.
- Str. 149: „...připomeňme názory I. Berlina, který je autorem konceptu pozitivní a negativní svobody...“ – chybí odkaz citace, je uveden odkaz na J. Kuře (odkaz 83).
- Citace s odkazem 13 a odkazem 91 v seznamu použité literatury jsou identické.

Předložená disertační práce byla zpracována detailně a obsahuje rozsáhlé množství teoretických informací. I přes uvedené připomínky, které uvádím podrobně proto, aby si z nich autorka vzala poučení pro další odbornou práci, považuji závěry výzkumného šetření za užitečné pro praxi a mohou sloužit jako východisko pro další poznání a navazující výzkum. Disertační práce splňuje požadovaná kritéria, a proto ji **doporučuji k obhajobě**.

K obhajobě předložené disertační práce prosím, aby si doktorandka připravila odpovědi na následující otázky:

1. Jaké zásadní etické interpretace plynou z výsledků výzkumného šetření?
2. V kapitole 2.3 str. 17 je uvedeno: „Není žádným tajemstvím, že si některé farmaceutické společnosti „objednají“ kladný výsledek, nebo že se odborníci, kteří se podílejí na výzkumu, snaží „zalíbit“ svým zadavatelům a získané výsledky interpretují jako pozitivní i v případech, kdy jsou sporné.“ Mohla by autorka, prosím, uvést konkrétní příklad uvedeného neetického jednání?
3. Jak řešit etické dilema další léčby pacientů po ukončení klinického hodnocení, zejména v případech, kdy subjekt hodnocení evidentně profitoval z hodnoceného léčivého přípravku?

V Praze dne 29. října 2018

  
MUDr. Anetta Jedličková, Ph.D.