

# A placebokontrollós kutatás etikai kérdései

Kovács József

## SOME ETHICAL DILEMMAS OF PLACEBO-CONTROLLED STUDIES

A cikk azzal a problémával foglalkozik, hogy a randomizált kontrollcsoportos klinikai kutatás során az egyik betegcsoportnak a kipróbálni kívánt új szert, a másik csoportnak pedig placebót adni etikailag elfogadható-e és mikor az. Az írás először röviden áttekinti a probléma keletkezését, majd a Helsinki Deklaráció 2000. évi módosítása után a vita újbóli fellángolásának történetét. Megvizsgálja a placebo használatának különböző formáit, a használat mellett és elleni érveket, a Helsinki Deklaráció 2000. évi módosítását megelőző nemzetközi vitát, s a deklaráció elfogadása utáni pontosításokat. Végezetül lezögez néhány alapvető a placebokontrollós kutatásokkal kapcsolatban.

The article deals with the question where and when is it ethically acceptable in a randomized controlled clinical trial to give the investigational drug to one of the groups, while placebo to the other. First, it gives a short overview on the origin of the problem and the history of its reemergence before and after the revision of the Declaration of Helsinki 2000. It examines the various forms of placebo use, the pros and cons of its implementation, the international debate before the revision of the Declaration of Helsinki 2000 and the corrections after its acceptance. Finally it declares some principles in connection with placebo controlled clinical trials and examines when such a trial is acceptable in various psychiatric disorders.

**placebokontrollált kutatás etikai kérdései,  
randomizált kontrollált klinikai kutatás  
etikai kérdései**

**ethical questions of placebo-controlled trials,  
ethical questions of randomized controlled  
clinical trials**

dr. Kovács József (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet/Semmelweis University, Institute of Behavioural Sciences; H-1445 Budapest, Pf. 370.

Érkezett: 2005. április 4. Elfogadva: 2005. május 17.

A placebokontrollált kutatásokkal kapcsolatos etikai vita – noha már régóta ismert – *Rothman* és *Michels* 1994-ben, a *New England Journal of Medicine*-ben megjelent cikkével új lendületet kapott, amelyben a szerzők arra hívták fel a figyelmet, hogy noha a Helsinki Deklaráció tiltja a placebokontrollós kutatásokat akkor, ha az adott betegség kezelésére bizonyítottan hatásos terápia is létezik, ilyen kutatások mégis világszerte és széleskörűen folynak, ami etikátlan. A szerzők ennek okát részben abban látták, hogy az USA-ban a Food and Drug Administration egy gyógyszer törzskönyvezése előtt megköveteli annak – placebokontrollal történő – hatásosságának a bizonyítását (1). Ezt követően éles vita kezdődött a placebokontrollós kutatásokkal kapcsolatban, s az USA vezetésével kampány indult a Helsinki Deklaráció olyan módosítására, amely megengedné – hatásos terápia

létezése esetén is – a placebokontrollal végzett kutatásokat. Ez a törekvés nem járt sikerrel. A Helsinki Deklaráció 2000. évi módosítása továbbra is fenntartja a placebokontrollós kutatás tilalmát bizonyítottan hatásos terápia létezése esetén. Előírja, hogy „Egy új eljárás előnyeit, kockázatait, terheit és hatásosságát a jelenlegi legjobb profilaktikus, diagnosztikus vagy terápiás eljárásokkal kell összehasonlítani” (29. pont). Az ezt követő nagyon komoly vita hatására a deklarációt kibocsátó World Medical Association 2001-ben minden magyarázat nélkül egy tisztázó nyilatkozatot tett közzé, amely jelentős módosulást jelez a szervezet placebokontrollós kutatással kapcsolatos álláspontjában. A nyilatkozat enyhít az addigi abszolút tiltáson, s a placebokontrollós kutatásokat megengedhetőnek nyilvánítja a következő két feltétel fennállása esetén (2):

Ez a cikk részlete a szerző Széchenyi Professzori Ösztöndíj keretében írt „Bioetikai kérdések a pszichiátriában” című, még publikálatlan könyv kéziratának.

„1. Amikor kényszerítő és tudományosan helyes metodológiai okokból következően annak használata szükséges egy profilaktikus, diagnosztikus vagy terápiás módszer hatásosságának vagy biztonságosságának a megállapításához.

2. Amikor egy profilaktikus, diagnosztikus vagy terápiás módszert egy csekély megbetegedés kapcsán vizsgálják, s a placebót kapó betegek nem lesznek kitéve komoly vagy irreverzibilis károsodás bármiféle többletkockázatának.”

## A placebo használatának különböző formái

Új gyógyszer kutatás keretében történő kipróbáláskor a beteg által addig szedett gyógyszer adását rövid időre (általában egy hétre) felfüggesztik, s azt placebóval helyettesítik, hogy az aktív szer kiürülhessen a szervezetből (washout – kimosódás, kiürülés). Erre több okból is szükség van. Így meg lehet bizonyosodni a beteg kezelés nélküli állapotáról. Ezáltal a kipróbálható szer terápiás hatása nagyobb és könnyebben detektálható lesz. Az egyhetes megfigyelés a beteg által

szedett egyéb szerek (például kábítószerek) kiürülését is lehetővé teszi, amely differenciáldiagnosztikailag segít például szkizofréniakutatásoknál az akut intoxikációs pszichózistól való elkülönítésben. További érv, hogy az előző gyógyszer kiürülése révén elkerülhetők a zavaró gyógyszer-interakciók. A rövid, egyhetes bevezető placeboadással kiszűrhetők a placebo-respondek is (3). Az aktív gyógyszerelés abbahagyásával azonban az addig kompenzált állapotban levő beteg

tünetei ismét fellángolhatnak, szenvedései növekedhetnek vagy visszatérhetnek (3). Ezért például szkizofréniakutatásoknál orálisan szedett antipszichotikum esetén legfeljebb egyhetes, depot antipszichotikumok esetén legfeljebb egy hónapos aktív gyógyszermentes időszakot tartanak elfogadhatónak, amely idő a valóságban általában nem elegendő a beteg által szedett előző gyógyszernek a szervezetből való teljes kiürüléséhez (3). Hosszabb kezelésmentes periódus azonban etikai okokból nem vállalható.

## A placebo használata elleni érvek

A placebokontrollos kutatásokat elsősorban azért szokták etikai szempontból kritizálni, mert így ismeretlen beteg emberek, akiknek a kezelésére létezne hatásos terápia, a kutatás ideje alatt hatásos kezelés nélkül maradnak. A hatásos kezelés mai definíciója ugyanis éppen az, hogy egy kezelés (gyógyszer) akkor hatásos, ha hatásosabb, mint a placebo. Nem elfogadható – szól az érvelés –, hogy beteg emberek a kutatás relatíve hosszú idején át hatásos kezelés nélkül maradjanak, s

így olyan komoly egészségkárosodás veszélyének legyenek kitéve, amely kezeléssel egyébként elkerülhető lenne. Még abban az esetben sem elfogadható, hogy betegek olyan szenvedéseket, fájdalmakat éljenek át, amelyek hatásos kezeléssel megszüntethetők vagy csökkenthetők lennének, ha a nem kezelés nem jár komoly testi károsodás vagy esetleg a halál veszélyével. Az orvosnak fennáll a terápiás kötelessége a kutatásba bevont betegekkel szemben is, s nem hagyhatja őket kezelés nélkül. Az, hogy az orvos a betegét kutatásba vonja be, nem hatalmazza fel őt arra, hogy az általánosan elfogadottnál alacsonyabb színvonalú kezelést nyújtson a betegének. Az orvosnak a beteget – akár kutatási alanyok, akár nem – egyforma gondossággal kell ellátnia. A medicinában nincs kétféle standard, egy magasabb, a kutatásban részt nem vevő betegek ellátására, és egy alacsonyabb, a kutatásban részt vevő betegek számára. Ez mind etikailag, mind jogilag abszurd lenne (4). A kétfajta standard ugyanis a gyakorlatban azt jelentené, hogy a kutatónak jogában állna a kutatásba bevont beteget az elfogadott szakmai standard alatt kezelni. Ezt azonban a jogban gondatlanságnak nevezik. Az orvos jogilag ugyanolyan szigorú vagy esetleg még szigorúbb felelősséggel tartozik a kutatási alanyok egészségéért, mint a nem kutató klinikus (4). A beteg akkor, amikor beleegyezik a kutatásban való részvételbe, nem mond le az optimális orvosi ellátáshoz való jogáról. Ha a kutatásba való beleegyezés ezt jelentené, akkor ezt fel kellene tüntetni a tájékoztató nyomtatványon, s ekkor racionális beteg soha nem egyezne bele kutatásba (5).

Látni kell azonban, hogy az esetleg hatástalan kezelés problémája nemcsak placebokontrollos kutatások esetén merül fel, hanem minden kutatás esetén. Egy kipróbálni kívánt új eljárás, gyógyszer ugyanis éppen azért lesz kutatás tárgya, mert hatásosságára még nincs meggyőző bizonyíték. Szerencsés esetben a kutatás során az új szer vagy eljárás hatásossága bebizonyosodik. Előfordulhat azonban, hogy az bizonyosodik be, hogy az új szer nem hatásos. Ez azt jelenti, hogy a kutatás során az új szer kapók hatásos kezelés nélkül maradtak. Egy kutatás során tehát mindenképpen jelentkezik az a kockázat – akár az új kezelésben részesül valaki, akár placebokezelésben –, hogy hatástalan kezelést fog kapni. Ez mindenfajta kutatás inherens kockázata. A placebokontrollos kutatások azonban a fentiekhez képest azért jelentenek többlet etikai problémát, mert új, kipróbálás alatt levő eljárás, gyógyszer esetén az orvos csak bizonytalan abban, hogy az hatásos-e, míg placebo esetén az orvos biztos abban, hogy hatástalan kezelést ad a betegnek. Ez utóbbi pedig elfogadhatatlan.

Metodológiai érv a placebokontrollált kettős vak próbákkal szemben, hogy 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 placebo-ban. Ezért ma – gyakran figyelmen kívül hagyott – követelmény, hogy a kutatásokról szóló beszámolók, publikációk mindig térjenek ki arra, hogyan vizsgálták,

Az orvosnak a beteget – akár kutatási alanyok, akár nem – egyforma gondossággal kell ellátnia.

hogy a próba „vakságát” fenn lehetett-e tartani, vagyis a próba valóban vak volt-e? (4).

További érv a placebokontrollos kutatás ellen, hogy vannak területek, ahol általában ezt nem használják, hanem aktív kontrollt alkalmaznak. Például az infektológiában és az onkológiában széles körben elfogadott, hogy a placebokontroll bizonyítottan hatásos alternatíva létezése esetén etikátlan lenne, s ilyenkor aktív kontrollt kell használni. Ha tehát a placebo-kontroll metodológiailag valóban szükséges a tudományosan megbízható kutatáshoz, akkor ebből az következnék, hogy az infektológiában és az onkológiában tudományosan kevésbé megbízható kezeléseket fogadnak el. Még ha ez igaz is lenne, mégis azt bizonyítaná, hogy ha a placebo lenne metodológiailag valóban az egyetlen elfogadható kutatási elrendezés, etikai okokból ez sok esetben mégsem elfogadható (4).

## A placebokontrollos kísérletek melletti tudományos érvek

Ma a randomizált kontrollcsoportos klinikai kísérleteknél a placebokontrollált, kettős vak próba jelenti a tudományosan legkorrektebb kutatási formát. A mai álláspont szerint új orvosi eljárás gyógyszerhatékony-ságát annak elterjedése előtt mindig placebokontrollált kutatással kell bizonyítani. Az orvostudomány története arra tanít, hogy számos orvosi eljárás, amelyet a szakmai közvélemény hatásosnak fogadott el és széles körben alkalmazott, utóbb, placebokontrollált kutatás során megvizsgálva, hatástalannak vagy sok esetben egyenesen ártalmasnak bizonyult. Így – még ha igaz is az a tétel, hogy bizonyítottan hatékony kezelés helyett nem szabad placebót alkalmazni – ez csak abban az esetben igaz, ha a kezelés hatékonyságára valódi (placebokontrollált) bizonyíték van. Mivel etikátlan tudományosan nem bizonyított, noha személyes meggyőződés szerint hatékony terápiát alkalmazni, ezért a placebokontrollált kutatások végzése egyenesen etikai kötelesség akkor, amikor nincs bizonyítottan hatékony terápiás alternatíva (6).

Ma egy gyógyszer piacra juttatása előtt az engedélyező hatóságok általában megkövetelik a gyógyszer hatásosságának tudományos bizonyítását, ezt pedig leginkább placebokontroll alkalmazásával lehet elérni. Ha ugyanis egy gyógyszer hatásosabb, mint a placebo, akkor ez hatásosságának tudományos bizonyítéka (3).

A placebo használatának pártolói amellet érvelnek, hogy az új, kipróbálandó kezelést azért nem elégséges a már bizonyítottan hatásos terápiával összehasonlítani (ez az úgynevezett aktív kontroll), mert 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 az elemszámot növelni kell, vagyis a kutatásba több alanyt kell bevonni. A placebokontrollos kísérlet elégséges szenzitivitása viszont már kisebb elemszámmal is biztosítható. Ez egyben kevesebb kutatási alany veszélyeztetését is jelenti, s az szintén etikai követel-

mény, hogy a kutatásba a szükséges legkisebb számú személyt vonják be, ami biostatistikailag még megbízható eredményt ad. Mái eldöntetlen vita, hogy az elemszám növelése tudományosan kiküszöbölhetővé teszi-e a placebo alkalmazását (3). Mivel placebokontrollal a kutatás kevesebb személy bevonásával és gyorsabban elvégezhető, a kutatási eredmények is korábban lesznek felhasználhatók, vagyis mindenkit korábban lehet a hatásosnak bizonyuló kezelésben részesíteni. Így tehát több ember és gyorsabban részesülhet hatásos kezelésben – szól az érvelés –, mintha a kutatást placebo helyett aktív kontrollal végeznék (7).

Metodológiai okokból még aktív kontrollos kutatás esetén is javasolni szokták egy placebo csoportot képzését a kutatás keretében. Ennek oka az, hogy ha az új szert kipróbáló kísérleti csoport és az aktívkontroll-csoport között a kutatás során nem lesz szignifikáns különbség a javulásban, akkor placebo nélkül ekkor még mindig nem lehetne eldönteni, hogy mindkét terápia egyformán hatásos volt-e, vagy mindkettő egyformán hatástalan. Ez csak a placebokontroll beiktatásával lesz egyértelmű (8). Ez azért van így, mert 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 placebóval szemben már bebizonyosodott, s így elegendő a jelenlegi kutatásban már csak az aktív kontrollhoz hasonlítani a kísérleti terápiát (9).

A placebo melletti alapvető érv tehát az, hogy tudományosan megbízható kutatás csak placebokontrollal végezhető. Az is alapvető kutatásetikai elv, hogy a tudományosan nem korrekt kutatás egyben etikátlan is, hiszen alkalmatlan általánosítható tudás szerzésére, s így ez a kutatási alanyok indokolatlan, haszon nélküli veszélyeztetését jelenti. Ezen alapelvek alapján azonban az a paradoxon lenne felállítható, hogy a placebokontrollos kutatás is etikátlan, mert azt jelenti, hogy az egyik csoport nem jut hatásos kezeléshez, s a placebokontroll nélküli (aktív kontrollos) kísérlet is az a tudományosan nem korrekt tervezése miatt. Eszerint tehát lehetetlen lenne etikailag korrekt módon kutatást végezni.

Ezt a paradoxont jól tükrözi a Helsinki Deklaráció 2000. évi módosítását megelőző heves nemzetközi vita, majd a deklaráció elfogadása utáni pontosítások.

## A 2000. évi változat vitái

Már a Helsinki Deklaráció 2000. évi változatának előkészítése előtt jelentős etikai viták folytak, s ezek az elfogadást követően sem fejeződtek be, hanem sok esetben a nemzetközi politika szintjére emelkedtek. A deklaráció, főleg a placebokontroll megengedhetősége te-

---

A beteg akkor,  
amikor  
beleegyezik  
a kutatásban  
való részvételbe,  
nem mond le az  
optimális orvosi  
ellátáshoz való  
jogáról.

---

kintetében, igen szigorú álláspontot képvisel, s hatásos kezelés esetén a placebokontrollos kutatás tiltásával egyértelműen a kutatási alany érdekének elsődlegességét védi a tudományosan egyértelmű válaszokat szolgáltató kutatásokkal szemben. Ez váltotta ki a vitát, amelyben az USA hivatalos kormánydelegációk által képviselt állásfoglalások formájában is a placebokontrollos kutatások szélesebb körű elfogadhatósága mellett szállt síkra, mint ahogyan azt a deklaráció megengedi. Az USA hatósága, a Food and Drug Administration – noha az USA orvosszövetsége szintén aláírta a deklarációt – azt az álláspontot képviselte, hogy új gyógyszert mindig placebokontrollált kutatás keretében kell kipróbálni, kivéve, ha a hatásos terápia megvonása a kutatási alany halálát, illetve maradandó károsodását okozná (10).

Mivel etikátlan tudományosan nem bizonyított, noha személyes meggyőződés szerint hatékony terápiát alkalmazni, ezért a placebo-kontrollált kutatások végzése egyenesen etikai kötelesség akkor, amikor nincs bizonyítottan hatékony terápiás alternatíva.

Az új deklaráció 29. paragrafusában azt követeli meg, hogy egy új eljárást mindig a létező legjobb eljárással kell összehasonlítani, s placebokontroll csak akkor alkalmazható, ha az adott betegségre nincs elfogadottan hatásos kezelés. A jelenlegi nemzetközi kutatási gyakorlat ezzel szemben az, hogy gyakran alkalmaznak placebokontrollt olyan esetben is, amikor a betegségnek van hatásos terápiája, de a placebo alkalmazása az alanyok számára csak minimális kockázatot jelent, s annak alkalmazásában az alanyok szabadon beleegyeztek (11). Ez az USA álláspontja szerint ütközik ugyan a deklaráció 29. paragrafusával, összhangban van viszont a deklaráció 11. paragrafusával, amely szerint minden kutatást a tudomány elfogadott alapelvei szerint kell elvégezni. Mivel az aktív kontroll alkalmazása sok esetben

nem ad tudományosan ugyanolyan megbízható eredményt, mint a placebokontroll alkalmazása, ezért az a paradoxon áll elő, hogy vagy a deklaráció 29. paragrafusát tartjuk be, s ekkor vétünk a 11. paragrafus ellen, vagy a 11. paragrafusát, s ekkor vétünk a 29. paragrafus ellen (11).

Más azonban ezt az álláspontot elfogadhatatlannak tartja, s alapvetően „kapitalista” indokokat lát mögötte. A placebo alkalmazása az aktív kontrollal szemben ugyanis a gyógyszerkipróbálásokat gyorsabbá és olcsóbbá teszi, vagyis e szerint az álláspont szerint alapvetően üzleti és nem tudományos érdekek szólnak az aktív kontroll helyett a placebokontroll alkalmazása mellett (10).

A placebohasználat tilalmát illető kritika szerint a 29. paragrafus ellentétben áll a 19. paragrafussal is, amely előírja, hogy a kutatásnak ama közösség egészségügyi igényeire kell reagálnia, amelyben azt végzik, vagyis annak eredményeiből az adott közösségnek potenciálisan haszna kell legyen a kutatás etikussága esetén. A 29. paragrafus azonban nem tesz lehetővé olyan

fontos kutatásokat, amelyek egy szegény ország érdekében állnának. Ha például egy gazdag ország számára rendelkezésre áll egy betegség ellen olyan hatásos kezelés (A), amelyet egy szegényebb ország nem engedhet meg magának, s a közeljövőben előreláthatólag anyagiilag az nem is lesz megengedhető, viszont létezik egy olyan ígéretes és sokkal olcsóbb kezelés is (B), amely hatásossága esetén az adott szegényebb ország számára megengedhető lenne, akkor a szegény ország számára nem az a releváns kérdésfeltevés, hogy B kezelés hatásosabb-e vagy legalábbis egyenértékű-e A-val, hanem az, hogy B kezelés hatásos-e egyáltalán. Ha igen, akkor – még ha esetleg kicsit kevésbé hatásos is, mint A – olcsósága és ezért bevezethetősége miatt népegészségügyi szempontból a szegény ország számára B kezelés hatásosságának megállapítása nagy jelentőséggel bír. A szegény országban a releváns kérdésfeltevés úgy szól, hogy az új, ígéretes kezelés (B) jobb-e, mint az adott országban addig elérhető legjobb kezelés. Egy szegényebb országban tehát, ahol eddig az adott betegség ellen semmiféle kezelés nem volt elérhető, indokolt a B kezelést placebokontrollal összehasonlítani, amelyet azonban a deklaráció 29. paragrafusában nem tenne lehetővé, hiszen az adott betegség esetén nemzetközileg létezik hatásos kezelés (A), még ha az a szegény országban nem is elérhető (11). Az USA részvételével tehát ilyen nemzetközi kutatás nem folyhatna, amely elfogadhatatlan következménye a deklaráció 29. paragrafusának.

A hatásos kezelés létezése esetén a placebokontrollt tiltó Helsink Deklarációt bírálta az Orvosi Termékeket Értékelő Európai Hivatal (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA) is (12). A placebo-probléma kiküszöbölésére végzett aktív kontrollos vizsgálatoknak ugyanis két formájuk van (7):

– A szuperioritási vizsgálat: itt az a hipotézis, hogy az új gyógyszer hatásosabb, mint az aktív kontroll.

– Ekvivalencia (non-inferioritási) vizsgálat: itt az a hipotézis, hogy az új gyógyszer egyenlő hatású (nem rosszabb hatású), mint az aktív kontroll.

A hivatal álláspontja szerint azonban az új, kipróbálandó szer az aktív kontrollal összehasonlító ekvivalenciavizsgálatok természetükből adódóan szükségszerűen kevésbé megbízhatóak, mint az új szer placeboval vagy aktív kontrollal összehasonlító szuperioritási vizsgálatok. Így új szer kipróbálása esetén a szuperioritási vizsgálat elengedhetetlen tudományos követelmény. Ha azonban a szuperioritási vizsgálatban az új szer nem placeboval, hanem aktív kontrollal hasonlítják össze, akkor ez azt jelenti, hogy egy új szernek mindig hatékonyabbnak kell lennie a már ismert hatásos terápiánál, hogy elfogadhatónak számítson. Ez azonban túl szigorú követelmény, hiszen már az is haladást jelent, ha egy új szer nem hatásosabb ugyan egy bevált réginél, azonban annál biztonságosabb (12). A hivatal szerint ezért a placebo alkalmazása tudományos okokból elkerülhetetlen, s inkább az ezzel okozott kár minimalizálására kell törekedni. Ez pedig az alanyok, illetve törvényes képviselőik megfelelő tájékoztatásá-

val, a kutatásból való kilépés bármely időpontban való lehetővé tételével, s ekkor hatásos kezelés biztosításával érhető el, s azzal, hogy a placebót úgy alkalmazzák, hogy az ne járjon irreverzibilis kár okozásának kockázatával a kutatási alanyok számára (12).

A placebokontrollos kutatás végzésének a megtiltása azokban az esetekben, amikor hatásos terápia áll rendelkezésre, lehetetlenné tenné, hogy tudományosan megbízható információkhoz jussunk új orvosi termékekkel kapcsolatban. Mivel új orvosi termékekre és új terápiás alternatívák kifejlesztésére a továbbiakban is szükségünk van, ezért a placebokontrollos kutatások végzése a fenti feltételekkel a hivatal álláspontja szerint szükséges. Enélkül ugyanis nem megfelelő tudományos bizonyítékok alapján döntenének új termékek piacra kerülésének az engedélyezéséről, vagy eme engedély megtagadásáról, s ez népegészségügyi szempontból komoly kárt jelentene (12).

## Kísérletek a placeboprobléma megoldására

Számos kísérlet született a placeboprobléma megoldására. Az egyik olyan kutatási terv alkalmazása, amely csökkenti a placeboiban részesülő betegek számát. Ez sem teszi nélkülözhetővé a placebo alkalmazását, de az abban részt vevő betegek számát minimalizálja.

A másik megoldás a kutatás olyan módon való kivitelezése, hogy kezdetben a kutatásban részt vevő összes beteg aktív kezelést kap, míg egy előre meghatározott javulási szintet el nem érnek, majd ezt követően random módon, kettős vak próbában a betegek egy részénél megvonják az aktív kezelést. Itt a kutatás tervezése garantálja, hogy csak jó állapotban levő betegtől vonják meg az aktív kezelést, s az, ha a rosszabbodás egy bizonyos szintet meghalad, azonnal ismét újra alkalmazható.

Ezek a kutatási elrendezések sem oldják meg azonban elvileg a placeboproblémát, csak annak a betegekre háruló terheit csökkentik (3).

A placebót feleslegessé tenni törekvő másik kísérleti elrendezés akkor használható, amikor ismerjük az aktív kezelés dózis-hatás görbét. Ilyenkor ugyanis az aktív kezelést az egyik csoportban alacsony, szubterápiás dózisban alkalmazzák egy randomizált kontrollcsoportos klinikai kísérlet keretében. Ha ez a kis dózis mégis nagyobb százalékban gyakorol pozitív hatást a betegekre, mint amilyenben a placebo gyakorolna, akkor – szól az érvelés – ez a csoport bizonyos értelemben rosszabbul járt ugyan, mintha az aktív kezelést terápiás dózisban kapta volna, de jobban is járt, mert bizonyos dózisfüggő mellékhatások is kisebb százalékban jelentkeztek (3). Ez az érvelés azonban megkerüli a problémát. Minden aktív szer ugyanis előnyös és hátrányos hatással egyaránt rendelkezik, s akkor használható, ha előnyös hatása jelentősen felülmúlja a hátrányos hatását. A fenti aktív szer esetén tehát, ha azt szubterápiás, de a placebo-nál nagyobb százalékban pozitív hatást gyakoroló dózisban alkalmazzák, akkor az aktív szer megfelelő

haszon/kár aránya esetén több hasznot veszít a beteg, mint amennyi kártól megmenekül. Így a placebo-kontroll problémáját elvileg ez a kísérleti elrendezés sem oldja meg: rosszabbul járnak így is azok a betegek, akik szubterápiás dózisban kapják a hatásos szert.

## Néhány elv a placebokontrollos kutatásoknál

Konszenzusnak tekinthető, hogy etikailag elfogadhatatlan placebokontrollált kísérletet végezni olyan betegség fennállása esetén, amelyre létezik hatásos kezelés, s amely kezelés nélkül életet veszélyeztető vagy irreverzibilis károsodás kialakulásával fenyeget. Ez még abban az esetben is igaz, ha a fenti betegségnek nincs elfogadott hatásos kezelése. Ugyanis ilyenkor is azt kell mondani, hogy a placebokezelés, definíciószerűen, *biztosan* hatástalan, míg az új, még nem bizonyított hatású gyógyszer csak *lehet*, hogy hatástalan. Ígéretes gyógyszer esetén tehát életet veszélyeztető, „halálos” betegség esetén placebokontroll nélkül minden betegnek fel kell ajánlani az új, ígéretes kezelés lehetőségét, hiszen nincs jobb választásuk: nincs elfogadott hatásos kezelés (13).

Kinek jutna eszébe például a ma 100%-ban halásos lyssa (veszetség) esetén placebokontrollált kutatást végezni (még ha lenne is egyszerre elegendő számú beteg) egy olyan új szer kipróbálására, amely a lyssás beteg hatásos kezelésével kecsegtetne? Mit veszíthet a beteg, ha az új szert kapja? Itt néhány megmentett beteg is bizonyíték lenne a hatásosságra, s a placebo-kontrollált kutatás etikátlan lenne (14).

Akkor is etikátlan a placebo adása, ha a súlyos szövődésekkel járó betegség tüneteinek enyhítésére van lehetőség (például szkizofrénia, súlyos depresszió). Ilyenkor pontosan azért etikátlan placebót adni, mert a kutatás keretein kívül minden szakmailag jól felkészült orvos ilyen esetben hatásos gyógyszert adna a betegnek, s az orvos nem szűnik meg orvosnak lenni azért, mert betegét egy kutatásba vonta be. Ilyen esetben tehát nem teheti meg, hogy figyelmen kívül hagyja terápiás kötelességét (15).

Általános elvként az is megfogalmazható, hogy 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. Ki kifogásolná etikailag például azt, hogy placebokontrollált kutatást végezzenek egy új, ígéretes szerrel kapcsolatban allergiás rhinitis terápiájára? Noha allergiás rhinitis ellen létezik hatásos kezelés, s a placebót kapó betegek így némi többletkellemetlenséget élnek át a kutatás rövid ideje alatt, ez azonban egészségüket nem veszélyezteti, s sok ember a rhinitises tüneteket olyan enyhének találja, hogy a mindennapi (kutatáson kívüli) életben nem is kér rá kezelést (8).

---

Tudományosan megbízható kutatás csak placebo-kontrollal végezhető.

---

Ezt figyelembe véve, s egyben elvnek tekintve egy kanadai etikai testület megfogalmazása szerint a placebokontroll csak akkor alkalmazható kutatás során, ha: „A betegek a standard terápiát tájékozottan visszautasították, s olyan csekély elváltozásban szenvednek, amelyben a betegek általában vissza szokták utasítani a kezelést, s a terápia visszautasítása nem vezet túlzott szenvedéshez illetve irreverzibilis károsodás bármilyen lehetőségéhez.” (16).

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 a beteg tájékozott beleegyezésével etikailag elfogadható (7). A pszichiátriai betegségek jelentős része kielégíti ezt a két kritériumot. Például még akut szki-zofrénia esetén is az így diagnosztizált betegek 30-40%-a placebo hatására javulást mutat (17).

A nem pszichotikus egyéb zavarokra, például az enyhe szorongásos és depressziós zavarok többségére is igaz,

hogy a ma létező standard gyógyszerek főlénye a placeboval szemben elég kicsi ahhoz, hogy az új szerek placeboval való összehasonlítását tudományosan indokoltá és etikailag elfogadhatóvá tegyék (17).

Az a feltétel is teljesül, hogy ezekkel a tünetekkel sok beteg nem fordul orvoshoz, nem is mindig tekintik azt betegségnek.

Természetesen még enyhe tünetek esetén is igaz, hogy a placebokontrollos kutatás csak akkor elfogadható, ha a kutatás során megfelelő biztonsági intézkedéseket foganatosítanak. Ezek közé tartozik, hogy a betegek állapotát folyamatosan monitorozzák, a placebo-t csak rövid ideig alkalmazzák, továbbá az alany azonnal kiléptetik a kutatásból, és standard terápiát alkalmaznak nála, mihamarabb állapota rosszabbodik. Természetesen feltétel a beteg tájékozott beleegyezése is (8).

Placebokontrollra általában olyan betegségek kutatása során van szükség, amelyek hullámzó lefolyásúak, periodikusan romlásra, javulásra és spontán remisszióra hajlamosak, s így el kell különíteni a kipróbálandó gyógyszer hatását az esetleges spontán remissziótól (3).

A placebo alkalmazása – a kutatási alany tájékozott beleegyezésével – a következő esetekben tekinthető etikailag egyértelműen problémamentesnek (3): A terápiarezisztens betegeknél. Másrészt, amikor a placebo-t hozzáadják egy aktív terápiához a kontrollcsoportban és kísérleti terápiához a kísérleti csoportban (add-on vizsgálatok), és a két csoport közti különbséget mérik. Itt egyik csoport sem marad hatásosnak tekintett kezelés nélkül. Továbbá, amikor a placebo használata a betegnek saját megítélése szerint csak olyan kismértékű kárt okoz, amely inkább csak kényelmetlenségnek tekinthető. Végül alkalmazható a placebo akkor is, amikor a hatásos kezelés a beteg megítélése szerint is csak csekély előnyt biztosít a placebohoz képest.

## A magyar szabályozás és kritikája

A placebokontrollos vizsgálatokkal kapcsolatos hazai szabályozás (18) elfogadja a fenti (másodikként említett) feltételt, a többit azonban nem említi.

Az sem kerül említésre, hogy placebo-t csak a kutatási alany tájékozott beleegyezésével lehet alkalmazni, s még ennek birtokában sem lehet felajánlani akkor, ha nagyon súlyos állapotról van szó, még akkor sem, ha az adott állapotnak nincs hatásos kezelése.

A szabályozás az I. 1. és I. 2. pontban leszögezi, hogy placebo-t csak akkor lehet alkalmazni klinikai kutatás során, ha az adott kórképnek nincsen hatékony kezelése, vagy a létező kezelés hatékonysága kérdéses és csak a vizsgált betegség egyes tüneteire hatékony. Nem világos azonban, hogy ha egy kezelés csak egy betegség egyes tüneteire hatékony, de azok például súlyosak, akkor e tünetek kezeléséről a kutatás keretében miért lehet mégis lemondani, s helyette placebo-t adni? A szabályozás I. 4. pontja ugyan feltételként rögzíti, hogy „az ismert és elfogadott hatékony kezelés halasztása nem jelenti a beteg számára károsodás vagy szenvedés veszélyét”, azonban, ha ezt együtt kell alkalmazni az I. 2. ponttal, akkor arra nincs is szükség, az felesleges, az I. 4. pont pedig voltaképpen kategorikusan megtiltana bármely betegség esetén placebo használatát, ha arra hatékony kezelés van, hiszen minden betegség definíciószerűen vagy aktuális károsodást, szenvedést jelent, vagy ezeknek megnőtt jövőbeli valószínűségét. Mivel a rendelet éppen azt akarja meghatározni, hogy hatékony kezelés létezése ellenére is milyen betegségeknek adható placebo, ezért erre a kérdésre nem jó válasz, hogy csak akkor adható, ha a kezelés halasztása a beteg számára nem jelenti károsodás vagy szenvedés veszélyét, mert ilyen betegség nincs. Csak olyan betegség van, amelynek nem kezelése a beteg számára relatíve kis károsodás vagy csekély szenvedés veszéllyel jár. A fent tárgyalt harmadik és negyedik feltétel valódi eligazítást jelentene arra vonatkozóan, hogy mikor alkalmazható placebo, ez azonban a rendeletből hiányzik.

További probléma a rendelet mellékletében szereplő I. 3. pont, amely szerint placebo-t akkor is lehet alkalmazni, ha a hatékony kezelés „rendkívül toxikus, vagy a betegek rosszul tolerálják.” Azonban egy rendkívül toxikus kezelés felajánlása is lehet kötelesség, ha az potenciálisan életmentő. Például a citotoxikus kezelések a rosszindulatú daganatok terápiájában elfogadottak, noha rendkívül toxikusak, s a betegek rosszul is tolerálják, mégis, nemzetközi konszenzusnak tekinthető, hogy súlyos onkológiai betegeknél életmentő citotoxikus kezelés helyett placebo-t adni etikátlan lenne. Vagyis ez a pont is csak a I. 4. ponttal együtt lehet iránymutató, akkor azonban felesleges. Az I. 4. pont viszont, mint láttuk, semmitmondó, és így a gyakorlatban nem használható.

Összefoglalóan tehát azt mondhatjuk, hogy a hazai általános szabályozás nem segít a kutatók számára a placebokontrollált kutatások feltételeinek megfogalmazásában, ezért módosításra és kiegészítésre szorul.

Placebo alkalmazása tudományos okokból elkerülhetetlen, s inkább az ezzel okozott kár minimalizálására kell törekedni.

## IRODALOM

1. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *New England Journal of Medicine* 1994;331:394-98. Cit: Miller FG, Brody H. What makes placebo-controlled trials unethical? *The American Journal of Bioethics* Spring 2002;2(2).
2. World Medical Association. Note of clarification on paragraph 29 of the WMA Declaration of Helsinki. (2001) <http://www.wma.net/e/home.html>.
3. Lieberman JA, Stroup S, Laska E, Volavka J, Gelenberg A, Rush J, et al. Issues in clinical research design: principles, practices and controversies. In: Pincus HA, Liebermann JA, Ferris S (eds.). Ethics in psychiatric research (A Resource Manual for Human Subjects Protection) Washington: DC: American Psychiatric Association; 1999.
4. Glass KC, Waring D. Effective trial design need not conflict with good patient care. *The American Journal of Bioethics* Spring 2002;2(2).
5. Steinberg D. Clinical research should not be permitted to escape the ethical orbit of clinical care. *The American Journal of Bioethics* Spring 2002;2(2).
6. Cohen PJ. Failure to conduct a placebo-controlled trial may be unethical. *The American Journal of Bioethics* Spring 2002;2(2).
7. National Bioethics Advisory Commission. Ethical and policy issues in international research: Clinical trials in developing countries. Vol. 1. Report and recommendations of the National Bioethics Advisory Commission. Bethesda, Maryland: 2001.
8. Miller FG, Brody H. What makes placebo-controlled trials unethical? *The American Journal of Bioethics* Spring 2002;2(2).
9. Temple R, Ellenberg S. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2.: Practical issues and specific cases. *Annals of Internal Medicine* 2000;133(6):455-62. Cit: Veatch RM. Subject indifference and the justification of placebo-controlled trials. *The American Journal of Bioethics* Spring 2002;2(2).
10. Nicholson R. Another meeting on the Helsinki Declaration. In: *Bulletin of Medical Ethics*. No. 166. March, 2001.
11. Koski G. US government views on the declaration of Helsinki. In: *Bulletin of Medical Ethics*. No. 166. March, 2001.
12. Nicholson R. European regulators on placebo control. *Bulletin of Medical Ethics*. No. 170. August, 2001.
13. Evans D, Evans M. A decent proposal. Ethical review of clinical research. Chichester, New York, Singapore: John Wiley & Sons; 1996.
14. Levine RJ. Ethics and regulation of clinical research. (Second edition.) New Haven and London: Yale University Press; 1986.
15. Weijer C. When argument fails. *The American Journal of Bioethics* Spring 2002;2(2).
16. Medical Research Council of Canada, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, and Social Sciences and Humanities Research Council of Canada. 1998. Tri-council policy statement. Ethical conduct for research involving humans. Ottawa: Public Works and Government services Canada. Cit: Lemmens T, Miller PB. Avoiding a jekyll-and-hyde approach to the ethics of clinical research and practice. *The American Journal of Bioethics* Spring 2002;2(2).
17. American College of Neuropsychopharmacology. A statement of principles of ethical conduct for neuropsychopharmacological research in human subjects. (Principle 7. Commentary) In: Pincus HA, Liebermann JA, Ferris S. Ethics in psychiatric research (A resource manual for human subjects protection). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1999.
18. Az egészségügyi miniszter 24/2002 (V.9.) EüM. rendelete az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról.



HÍR

## WELLNESS HÉTVÉGE A NYEREMÉNY

A Literatura Medica Kiadó egy évvel ezelőtt a gasztroenterológusok számára ingyenessé tette a LAM-ot. Ezt az akciót kibővítendő részt vett a Magyar Gasztroenterológiai Társaság 47. Nagygyűlésén, amelyet 2005. június 7–11. között rendeztek meg Balatonaligán. A kiadó standjánál lehetőség nyílt arra, hogy gasztroenterológus szakorvosok kitöltött válaszkártyáik révén bekerülhessenek a LAM olvasóinak sorába. A kitöltött kártyák tulajdonosai sorsoláson vettek részt, amelynek díja a hévízi Rogner Hotelban töltendő wellness hétvége volt, két fő számára. A díjat dr. Fried Katalin nyerte. Gratulálunk!

Nyertesünk, dr. Fried Katalin (balról)  
és Buzás Rita, kiadónk munkatársa

