

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

Δεοντολογικά προβλήματα στην κλινική έρευνα Το Έντυπο Συγκατάθεσης

Η κλινική έρευνα, δηλαδή η έρευνα με υποκείμενο τον άνθρωπο, έχει συνεισφέρει ουσιαστικά στη βελτίωση της υγείας του κοινωνικού συνόλου, αλλά έχει προκαλέσει και την ανάδειξη μιας σειράς προβλημάτων του ευρύτερου χώρου της Κοινωνιολογίας της Υγείας. Τα πειράματα των ναζι κατά τη διάρκεια του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου, η Δίκη της Νυρεμβέργης, ο Κώδικας της Νυρεμβέργης και η Διακήρυξη του Helsinki έχουν αποτελέσει σημαντικούς σταθμούς στην πορεία της δεοντολογικής θεώρησης της κλινικής έρευνας. Ένα από τα σημαντικότερα θεωρητικά προβλήματα στο χώρο της κλινικής έρευνας είναι το Έντυπο της Πληροφορημένης Συγκατάθεσης του εθελοντή, το οποίο ιστορικά συνδέεται με αυτή καθεαυτή την έννοια της συναίνεσης, τον πατερναλισμό και την αρχή της αυτονομίας. Σήμερα, με δεδομένες τις συνθήκες των σύγχρονων κοινωνικών αντιθέσεων στο δυτικό κόσμο, το Έντυπο Συγκατάθεσης αποτελεί ένα εμπειριστατωμένο κείμενο με στόχο την προστασία του συμμετέχοντος εθελοντή αλλά και των συμμετεχόντων ερευνητών.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(2):230-238
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(2):230-238

Φ.Α. Τζαβέλλα

Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο
Πελοποννήσου, Σπάρτη

Deontological problems in clinical
research: The Informed Consent
Document

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Δεοντολογία
Έντυπο Συγκατάθεσης
Κλινική έρευνα
Κοινωνικές επιστήμες

Υποβλήθηκε 25.8.2009
Εγκρίθηκε 1.10.2009

"Most people say that it is the intellect which makes a great scientist. They are wrong: It is character."
Albert Einstein

"The aim of science is not to open the door to infinite wisdom but to set a limit to infinite error."
B. Brecht, The life of Galileo, 1963

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γεγονός ότι η ορθολογικά ελεγχόμενη χρήση της κλινικής έρευνας, δηλαδή της έρευνας με υποκείμενο τον άνθρωπο, ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο, μπορεί να ενισχύσει την ανακάλυψη νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων, νέων φαρμακευτικών ενώσεων και συνεπώς φαρμάκων, και να προσφέρει ουσιαστικό όφελος στη βελτίωση της υγείας του κοινωνικού συνόλου. Ανάλογες ερευνητικές προσπάθειες κατά το παρελθόν συνεισέφεραν στην καρδιαγγειακή χειρουργική, στις μεταμοσχεύσεις, στην ανάπτυξη εμβολίων, και σήμερα στις εξειδικευμένες γονιδιακές θεραπείες.

Στο χώρο της υγείας, η σύγχρονη επιστημονική έρευνα με τη μορφή της κλινικής έρευνας, και ειδικότερα των κλινικών δοκιμών, έχει προκαλέσει την ανάδειξη ενός συνόλου πολύπλοκων και πολυεπίπεδων προβλημάτων. Την ευθύνη για την επεξεργασία των προβλημάτων αυτών, καθώς και

όλων των προβλημάτων του ευρύτερου κοινωνικού χώρου της υγείας, έχει ο διευρυμένος επιστημονικός χώρος της Κοινωνιολογίας της Υγείας.

2. ΤΑ ΠΡΩΤΑ ΒΗΜΑΤΑ – Ο ΚΩΔΙΚΑΣ ΤΗΣ ΝΥΡΕΜΒΕΡΓΗΣ

Τα πρώτα σημαντικά και ουσιαστικά προβλήματα που σχετίζονται με την έρευνα στον άνθρωπο είναι φαινόμενο του 20ού αιώνα και αναδείχθηκαν κατ' αρχήν ως συνέπεια του σκεπτικισμού και της αγωνίας που επικράτησαν στην ανθρωπότητα μετά τους εγκληματικούς βιοϊατρικούς πειραματισμούς των Γερμανών ναζι κατά τη διάρκεια του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου.

Ο ανθρωπισμός και ο σεβασμός μεταξύ των ανθρώπων, παγκόσμιες και διαχρονικές αξίες που τραυματίστηκαν βαθιά και πιθανόν ανεπανόρθωτα κατά τη διάρκεια του πολέμου αυτού, απαίτησαν με κάθε τρόπο την προστασία τους.

Με τη δίκη της Νυρεμβέργης, 65 χρόνια πριν, ο άνθρωπος ήρθε για πρώτη φορά σε επαφή με τις όχι απλώς εκτός ορίων αντιδεδοντολογικές αλλά σαφώς και ποινικά κολάσιμες συμπεριφορές, τις οποίες είχαν μεταχειριστεί ερευνητές αλλά και κλινικοί γιατροί στο όνομα της επιστήμης και της έρευνας. Ο κώδικας της Νυρεμβέργης (1947) ως αρχή αλλά και όλοι οι κώδικες ηθικής και δεοντολογίας που θεσπίστηκαν και χρησιμοποιούνται μέχρι και σήμερα στις βιοϊατρικές επιστήμες, και ειδικά στην κλινική έρευνα, έθεσαν ως πρωταρχικό στόχο την πρόληψη τέτοιων φαινομένων και συμπεριφορών προς τους ανυπεράσπιστους εθελοντές, ασθενείς, αλλά και υγιείς, και προσδιόρισαν με μεγάλη ακρίβεια και αυστηρότητα το περιεχόμενο του εντύπου της συγκατάθεσης των εθελοντών (informed consent document, ICD), απαραίτητο για τη συμμετοχή σε διαδικασίες έρευνας με αντικείμενο τον άνθρωπο.¹⁻⁹

Σταθμό στη δεοντολογική πρακτική της κλινικής έρευνας αποτέλεσε η διακήρυξη του Helsinki. Με τη διακήρυξη του Helsinki από τη 18η Συνέλευση της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης (World Medical Association, WMA) στο Helsinki της Φινλανδίας τον Ιούνιο του 1964, αναπτύχθηκε και υιοθετήθηκε μια σειρά αρχών δεοντολογίας με στόχο την παροχή «κατευθυντήριων οδηγιών» στους συμμετέχοντες ερευνητές στην κλινική έρευνα.

Η Διακήρυξη του Helsinki τροποποιήθηκε σε μια σειρά επόμενων συνελεύσεων και, συγκεκριμένα, στις συνελεύσεις του Τόκιο (29η, Οκτώβριος 1975), της Βενετίας (35η, Οκτώβριος 1983), του Χονγκ Κονγκ (41η, Σεπτέμβριος 1989), του Σόμερσετ Γουέστ της Δημοκρατίας της Νότιας Αφρικής (48η, Οκτώβριος 1996) και, τελευταία, στη συνέλευση του Εδιμβούργου (52η, Οκτώβριος 2000).¹⁰⁻¹³

3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ, ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΤΟΥ ΕΘΕΛΟΝΤΗ

3.1. Κλινική έρευνα και κλινικές δοκιμές

Ιστορικά, η κλινική έρευνα συνδέεται με τον Ηρόφιλο (335–280 π.Χ.), τον Avicenna (980–1037) και φθάνει μέχρι τον Edward Jenner (1749–1823), του οποίου οι παρατηρήσεις οδήγησαν στο εμβόλιο κατά της ευλογιάς.^{14–16}

Πρωταρχικός σκοπός της κλινικής έρευνας είναι η βελτίωση των προληπτικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών διαδικασιών και η ύπαρξη κατανόησης της αιτιολογίας και της παθογένειας της νόσου, εφόσον ακόμη και οι καλύτερα τεκμηριωμένες προληπτικές, διαγνωστικές και θεραπευτικές μέθοδοι πρέπει να διερευνώνται συνεχώς ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους.

Σήμερα, ειδικά για την κλινική έρευνα με χρήση φαρμα-

κευτικών ουσιών στον άνθρωπο, χρησιμοποιείται διεθνώς ο όρος «κλινική δοκιμή» (clinical trial).

Ως «κλινική δοκιμή ορίζεται διεθνώς κάθε επιστημονική έρευνα που διεξάγεται στον άνθρωπο και αποβλέπει στην ανακάλυψη ή την επαλήθευση των κλινικών φαρμακολογικών ή και άλλων φαρμακοδυναμικών δράσεων ενός ή περισσοτέρων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, με στόχο την πιστοποίηση της ασφάλειας ή και της αποτελεσματικότητάς τους».^{17,18}

Θεωρητικά και πρακτικά, κάθε ερευνητής που συμμετέχει σε μια κλινική δοκιμή οφείλει να γνωρίζει τους κανόνες της λεγόμενης «Ορθής Κλινικής Πρακτικής» (Good Clinical Practice, GCP), του διεθνούς δεοντολογικού προτύπου επιστημονικής ποιότητας για το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή και την καταγραφή των κλινικών δοκιμών, δηλαδή της έρευνας με ανθρώπινη συμμετοχή. Η συμμόρφωση με τα συγκεκριμένα πρότυπα παρέχει τη διαβεβαίωση ότι προστατεύονται τα δικαιώματα και η ασφάλεια των υπό μελέτη ατόμων, σύμφωνα με τις αρχές που πηγάζουν από τη διακήρυξη του Helsinki, αλλά και ότι τα κλινικά πειραματικά δεδομένα είναι αξιόπιστα.

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την «Ορθή Κλινική Πρακτική» αναπτύχθηκαν από τη Διεθνή Διάσκεψη για Εναρμόνιση (International Conference of Harmonization, ICH) με βάση τις σχετικές νομοθεσίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, των Ηνωμένων Πολιτειών, της Ιαπωνίας, της Αυστραλίας, του Καναδά, των Σκανδιναβικών χωρών και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) και αφ' ενός παρέχουν έναν ενιαίο γνώμονα για την εναρμόνιση της κλινικής έρευνας, ενώ αφ' ετέρου διευκολύνουν την αμοιβαία αποδοχή των κλινικών δεδομένων από τις αρμόδιες υγειονομικές αρχές διεθνώς.^{17,19}

Ως «χρυσό πρότυπο» των βιοϊατρικών ερευνητικών μεθόδων έχουν χαρακτηριστεί οι τυχαίοποιημένες μελέτες, οι οποίες για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκαν από τον Sir R.A. Fisher, στατιστικολόγο και γενετιστή, το 1920 και εφαρμόστηκαν επίσης στο χώρο της Ιατρικής για πρώτη φορά το 1940 στη Βρετανία για την αξιολόγηση της στρεπτομυκίνης στη θεραπεία της φυματίωσης.²⁰

Οι σύγχρονες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές προϋποθέτουν έναν εξαιρετικά πολύπλοκο σχεδιασμό. Σύμφωνα με τις τυχαίοποιημένες τυφλές κλινικές δοκιμές, για λόγους αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων, οι ασθενείς-εθελοντές χωρίζονται σε δύο ή και περισσότερες ομάδες, κατά τυχαίοποιημένο τρόπο αλλά και τυφλά, δηλαδή ο εθελοντής δεν γνωρίζει σε ποια ομάδα ανήκει και συνεπώς αγνοεί

και ποιο φάρμακο λαμβάνει, ή και διπλά-τυφλά, όταν ούτε και αυτή η ερευνητική ομάδα δεν γνωρίζει ποιο φάρμακο χορηγείται σε κάθε συμμετέχοντα εθελοντή, έτσι ώστε να αποφεύγονται οι προκαταλήψεις, οι παρανοήσεις και ο προϋδεασμός των ερευνητών υπέρ ή κατά κάποιας θεραπείας (bias).¹⁷

Κατ' αρχήν, ο κάθε ερευνητής ασφαλώς και οφείλει να γνωρίζει τις δεοντολογικές, τις νομικές και τις κανονιστικές απαιτήσεις της κλινικής έρευνας στη χώρα του, καθώς και τις ανάλογες ισχύουσες διεθνείς απαιτήσεις. Εκτός όμως από την κάθε επιστημονική ανησυχία και ενδιαφέρον, ο κάθε επιστήμονας που συμμετέχει σε έρευνα, με αντικείμενο αυτής τον άνθρωπο, οφείλει να δεσμεύεται ότι «η υγεία του ασθενούς είναι το πρώτο του μέλημα» και ότι «...θα ενεργεί μόνο προς το συμφέρον του ασθενούς, όταν παρέχει ιατρική φροντίδα...» (Διακήρυξη της Γενεύης της WMA, Διεθνής Κώδικας Ιατρικής Ηθικής).²¹

Συνεπώς, ο κάθε επιστήμονας-ερευνητής δεν πρέπει ποτέ να λησμονεί ότι η ανθρώπινη ύπαρξη προηγείται πάντα της κάθε πιθανής επιστημονικής προόδου και εξέλιξης, ενώ επιπλέον υπάρχουν και ορισμένοι υπό έρευνα πληθυσμοί περισσότερο ευάλωτοι και για τους οποίους απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και προστασία. Τέτοιες ομάδες ευάλωτων πληθυσμών είναι, π.χ., τα παιδιά, οι ψυχικά πάσχοντες, άτομα με νοητική υστέρηση ή άνοια, οι φυλακισμένοι, αλλά και κάποιες ομάδες που υφίστανται ακόμη και σήμερα έντονο κοινωνικοοικονομικό αποκλεισμό, όπως π.χ. οι μετανάστες, οι ρομά, αλλά και οι ηλικιωμένοι και τα χρονίως άνεργα άτομα.²²

Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο ίδιος ο ερευνητής είναι εκείνος που συχνά καλείται να παίξει το ρόλο του προστάτη των δικαιωμάτων τους, ακόμη και σε βάρος της δικής του ερευνητικής δραστηριότητας.

Με τις κλινικές δοκιμές, και ειδικά με τις τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές (random clinical trials, RCT), που κυρίως χρησιμοποιούνται σήμερα, σχετίζονται μια σειρά πολυπαραγοντικών και πολύπλοκων προβλημάτων, τα οποία συνδέονται με το επιστημονικό τμήμα του σχεδιασμού και τη διεξαγωγή των δοκιμών, αλλά και με έναν ευρύτερο κοινωνικό προβληματισμό.

Ο εντονότερος προβληματισμός όσον αφορά στη διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών αναπτύσσεται και θέτει υπό συζήτηση τα εξής θέματα:^{23,24}

- Την αναγκαιότητα διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής. Το κατά πόσο δηλαδή είναι πραγματικά αναγκαία η διεξαγωγή της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής, αλλά και τα όρια και την απόφαση για το πότε πρέπει να τερματιστεί μια κλινική δοκιμή

- Το σχεδιασμό της δοκιμής (ανοικτή, τυχαίοποιημένη, τυφλή)
- Τη χρήση ή μη placebo
- Τους δείκτες και τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων
- Την επιλογή των κέντρων διεξαγωγής και τη στρατολόγηση των εθελοντών
- Τις γονιδιακές θεραπείες
- Την εξαγωγή συμπερασμάτων
- Την Έγγραφο Συγκατάθεση του συμμετέχοντος εθελοντή.

3.2. Η συγκατάθεση του εθελοντή (informed consent document, ICD)

Ειδικά το θέμα της συγκατάθεσης του εθελοντή έχει απασχολήσει έντονα την επιστημονική κοινότητα αλλά και την κοινή γνώμη, εφόσον συνδέεται ίσως περισσότερο από κάθε άλλο, όχι μόνο θεωρητικά αλλά και στην πράξη, με το ηθικό και το δεοντολογικό επίπεδο μιας κλινικής δοκιμής αλλά και ευθέως με τα ατομικά δικαιώματα του συμμετέχοντος εθελοντή. Στις βιοϊατρικές επιστήμες, η έννοια της συγκατάθεσης του εθελοντή είναι σαφώς έννοια δανεισμένη από το γενικότερο χώρο των ανθρωπιστικών επιστημών και ορίζεται ως «η εθελοντική, μη εξαναγκασμένη απόφαση, η οποία λαμβάνεται από άτομο ικανό και αυτόνομο, στη βάση ικανοποιητικής πληροφόρησης, έτσι ώστε να μπορεί να αποδεχθεί ή να απορρίψει προτεινόμενη “ενέργεια”, η οποία το αφορά». Συχνά, η έγγραφη συγκατάθεση συναντάται στη βιβλιογραφία και ως πληροφορημένη συγκατάθεση, αν και δεδομένου ότι η συγκατάθεση είναι εξ ορισμού πληροφορημένη, γλωσσολογικά «η πληροφορημένη συγκατάθεση» εμπεριέχει ένα στοιχείο πλεονασμού.

Από κοινωνιολογική άποψη, είναι γεγονός ότι, μέχρι και σήμερα, για την ανθρώπινη κοινωνία η συγκατάθεση ή και συναίνεση θεωρείται ως ακρογωνιαίος λίθος, ως “sine qua non”, στην προσπάθεια επίτευξης της τόσο αναγκαίας όσο και πολυπόθητης κοινωνικής συνοχής. Την προσπάθεια για την επίτευξή της τη συναντάμε σε κάθε κοινωνικό πεδίο, όπου απαιτείται η λήψη απόφασης, αλλά και σε διχογνωμίες και διχοστασίες, και συνεπώς και στο χώρο των βιοϊατρικών επιστημών, όπου η ιστορία της συναίνεσης μπορεί να χωριστεί σε τρεις σχετικά διακριτές περιόδους:

- Στη «μακρά» προ-συναινετική περίοδο
- Στην περίοδο της συναίνεσης
- Στη «μεταμοντέρνα», μετα-συναινετική περίοδο.

3.2.1. Η προ-συναινετική περίοδος. Στις βιοϊατρικές επι-

στήμες, η έννοια της συγκατάθεσης του ασθενούς ή του υγιούς εθελοντή δεν έχει μακρύ παρελθόν. Είναι γεγονός ότι ο Ιπποκράτειος όρκος και γενικότερα τα κείμενα της Ιπποκράτειας παράδοσης δεν κάνουν κάποια αναφορά στην έννοια της συμμετοχής του ασθενούς σε θέματα που αφορούσαν στη λήψη απόφασης αναφορικά με τη θεραπεία του αλλά και την υγεία του, γενικότερα. Αντίθετα, η Ιπποκράτεια παράδοση θεωρούσε όχι απλώς ηθικά αποδεκτή αλλά και συχνά αναγκαία και δεοντολογικά ορθή την απόκρυψη πληροφοριών και στοιχείων που αφορούσαν στον ασθενή, από τον ίδιο τον ασθενή, καθιστώντας δύσκολη τη συνύπαρξη από τη μια πλευρά της πατερναλιστικής αντίληψης του θεράποντα και από την άλλη των ατομικών ανθρώπινων δικαιωμάτων που απαιτούσαν αναγνώριση του δικαιώματος του ασθενούς για αυτονομία και τήρηση του ιατρικού απορρήτου. Η έννοια του ιατρικού απορρήτου ήταν και αυτή υποβαθμισμένη, εφόσον ο επί της ουσίας αμέτοχος ασθενής αγνοούσε και στοιχεία που αφορούσαν στο πρόβλημά του.

Συνεπώς, με βάση την πατερναλιστική αντίληψη της Ιπποκράτειας παράδοσης, οι έννοιες της συναίνεσης, της αυτονομίας και του ιατρικού απορρήτου ήταν ουσιαστικά έννοιες ασύνδετες και δικαιώματα ουτοπικά.^{21,25,26}

3.2.2. Η περίοδος της συναίνεσης. Οι πρώτες αναφορές στη σύγχρονη εποχή για την ανάγκη μιας επίσημης συγκατάθεσης εκ μέρους του συμμετέχοντος εθελοντή στην ιατρική έρευνα αποδίδεται στους William Beaumont (1785–1853) και Walter Reed (1851–1902). Ειδικά ο Walter Reed θεωρείται ως ο πρώτος που χρησιμοποίησε και μιας μορφής συγκατάθεση ασθενούς για συμμετοχή στις έρευνές του, στις οποίες έδινε μάλιστα και την πρώτη αμοιβή που αναφέρεται ιστορικά, 100 \$. Πρακτικά, το πρώτο έγγραφο συγκατάθεσης που έχει βρεθεί είναι ισπανόφωνο και υπογράφεται από τον Antonio Benigno, στις 26.11.1900.

Την ανάγκη για έγγραφη συγκατάθεση ενστερνίστηκε και ο θεωρούμενος ως πατέρας της πειραματικής Ιατρικής Claude Bernard, ο οποίος μάλιστα συμπεριέλαβε την έννοια της συγκατάθεσης για συμμετοχή σε έρευνα και στον προσωπικό του Κώδικα Ηθικής το 1856.^{27–29}

Στη σύγχρονη εποχή, η εμφάνιση της έννοιας της συναίνεσης στο χώρο των βιοϊατρικών επιστημών έχει συνδεθεί άμεσα με τη θέσπιση του Κώδικα της Νυρεμβέργης και με την ανάγκη αλλά και την απαίτηση της προστασίας των ανθρωπίνων δικαιωμάτων που είχαν βάνουσα καταπατηθεί κατά την περίοδο του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου από τους ναζί στο χώρο της ψευδοέρευνας. Τα πειράματα των ναζί χαρακτηρίζονται φυσικά ως ψευδοέρευνα, εφόσον κάθε επιστημονική έρευνα δεν μπορεί παρά να προϋποθέτει το ήθος, το οποίο απουσίαζε στα ναζιστικά πειράματα.

Δυστυχώς, η ψευδοέρευνα δεν σταμάτησε στα πειράματα των ναζί. Συνεχίστηκε και αργότερα, με ιδιαίτερα χαρακτηριστικό παράδειγμα την Tuskegee Syphilis Study (1932–1972), η οποία μάλιστα χρηματοδοτήθηκε από την κυβέρνηση των ΗΠΑ. Στην Tuskegee Syphilis Study, στην Αλαμπάμα, 399 άτομα που ανήκαν στη μαύρη φυλή στην κυριολεξία «στρατολογήθηκαν» από την αμερικανική κυβέρνηση με στόχο την παρακολούθηση των σταδίων της εξέλιξης της νόσου.

Δυστυχώς, στην Tuskegee Syphilis Study:

- Οι συμμετέχοντες δεν είχαν ουσιαστικά κάποια πληροφόρηση για το τι ακριβώς συνέβαινε στην κλινική έρευνα όπου συμμετείχαν ούτε για το αν υπήρχε κάποια άλλη εναλλακτική θεραπεία
- Δεν χρησιμοποιήθηκε ποτέ πενικιλίνη, αν και ήταν γνωστή από το 1947 η αποτελεσματικότητά της στη θεραπεία της σύφιλης!

Εξήντα πέντε χρόνια αργότερα, στις 16.5.1997, ο τότε πρόεδρος των ΗΠΑ Bill Clinton ζήτησε επίσημα συγνώμη για τα εγκληματικά πειράματα της Tuskegee Syphilis Study.^{30–32}

Είναι γεγονός ότι απαιτήθηκαν αρκετές δεκαετίες έως ότου γιατροί και κλινικοί ερευνητές αποδεχθούν τη δεοντολογική αλλά και την πρακτική αναγκαιότητα της εφαρμογής στην πράξη της δήλωσης συγκατάθεσης κατά τη διενέργεια των ερευνών τους. Μέχρι σχετικά πρόσφατα, η θέση των ερευνητών είχε πλήρως ενστερνιστεί την πατερναλιστική αντίληψη προηγούμενων περιόδων, σύμφωνα με την οποία η δικαιωματικά επικρατούσα αποδεκτή σχέση είναι αυτή του «γνώστη» γιατρού έναντι ενός αδύναμου ατόμου με περιορισμένα δικαιώματα αλλά και ικανότητες όσον αφορά στην έκφραση προσωπικής γνώμης.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί και η θέση της Αμερικανικής Ιατρικής Ένωσης, η οποία μέχρι και το 1980 στα Current Opinions της δεν έκανε κάποια αναφορά στην έννοια της συναίνεσης. Παραδόξως, δηλαδή, παρατηρήθηκε και στην αμερικανική κοινωνία, σε μια κοινωνία με παράδοση στο φιλελεύθερο πνεύμα, να επικρατεί η πατερναλιστική αντίληψη και να προτρέπονται οι γιατροί να προχωρούν σε θεραπευτικές διαδικασίες, αν τις θεωρούσαν προς όφελος του ασθενούς, ακόμη και χωρίς τη σύμφωνη γνώμη ή, σε ακραίες περιπτώσεις, και με διαφωνία του ασθενούς.

Οι πατερναλιστικές αυτές αντιλήψεις πέρασαν από μεγάλη κρίση τη δεκαετία του '70, όταν έγινε, δυστυχώς, γνωστό ότι αντιδεοντολογικές πρακτικές συνέχιζαν να έχουν θέση και στην κλινική έρευνα. Οι διαπιστώσεις αυτές, τις τελευταίες δεκαετίες, έθεσαν ως στόχο την ανάγκη για άμεση εφαρμογή δεοντολογικών αλλά και νομικών

ρυθμίσεων που θα προστάτευαν τους συμμετέχοντες εθελοντές σε κάθε μορφή κλινικής έρευνας, με προεξάρχουσα την άμεση καθιέρωση και εφαρμογή της γραπτής δήλωσης συγκατάθεσης, η οποία κύριο στόχο είχε την προστασία του εθελοντή.³³⁻³⁵ Κατ' αρχήν, το έντυπο της συγκατάθεσης θα πρέπει να διακρίνεται από τη διαδικασία της συγκατάθεσης, η οποία αποτελεί όχι ένα στατικό κείμενο αλλά μια διαδικασία ενημέρωσης με διάρκεια που εκτείνεται έως και το οριστικό τέλος μιας κλινικής έρευνας. Ο ερευνητής που έχει επιφορτιστεί με το έργο της λήψης της συγκατάθεσης ασφαλώς και πρέπει να συμμορφώνεται προς τις ισχύουσες νομοθετικές απαιτήσεις και οφείλει να ακολουθεί τις αρχές της GCP και τις αρχές δεοντολογίας που πηγάζουν από τη διακήρυξη του Helsinki, ενώ πριν από την έναρξη της μελέτης θα πρέπει να υπάρχει και η γραπτή θετική εισήγηση της Επιτροπής Δεοντολογίας (Ethics Committee) για τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης αλλά και ειδικά για το έντυπο συγκατάθεσης.

Σήμερα, σε θεωρητικό τουλάχιστον επίπεδο, είναι γεγονός ότι ο εξαιρετικά ισχυρός αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων (Food and Drug Administration, FDA), καθώς και ο αντίστοιχος ευρωπαϊκός (EMA), έχουν θεσμοθετήσει ένα πραγματικά εμπεριστατωμένο σύνολο αρχών και κανόνων όσον αφορά στο κείμενο συγκατάθεσης, τα οποία απαιτείται να τηρούνται αυστηρά με στόχο την προάσπιση του δικαιώματος της αυτόνομης και ελεύθερης συμμετοχής ασθενών και υγιών εθελοντών στην έρευνα με αντικείμενο τον άνθρωπο.

Συγκεκριμένα, και όσον αφορά στα κύρια σημεία της, η συγκατάθεση οφείλει να είναι κατ' αρχήν απολύτως εθελοντική, έγγραφη, αλλά και ενυπόγραφη, με ημερομηνία της υπογραφής. Στο περιεχόμενό της πρέπει να περιλαμβάνεται η διαβεβαίωση ότι η μελέτη είναι εθελοντική και ότι το άτομο διατηρεί στο ακέραιο το δικαίωμα διακοπής της συμμετοχής του σε αυτή ανά πάσα στιγμή, ακόμη και για προσωπικούς λόγους, χωρίς κάποια κύρωση ή ακόμη και υποχρέωση για αιτιολόγηση της απόφασής του. Δεν νοείται συγκατάθεση προφορική ή μετά από πίεση από τον οποιονδήποτε, είτε πρόκειται για άτομο του περιβάλλοντος του υποψήφιου συμμετέχοντα είτε για άτομο που σχετίζεται με το συγκεκριμένο ερευνητικό πρόγραμμα. Όσον αφορά στο θέμα της απόσυρσης του εθελοντή από κάποια δοκιμή, δεοντολογικά και μόνο αν θέλει θα πρέπει να ενημερώσει την ερευνητική ομάδα, η οποία οφείλει να σεβαστεί την απόφασή του και να συνεχίσει να προσφέρει τις όποιες υπηρεσίες απαιτεί η κατάσταση της υγείας του.

Τονίζεται επίσης η σημασία της «γλώσσας» που θα χρησιμοποιηθεί από τους ερευνητές και όχι μόνο για το έντυπο της συγκατάθεσης αλλά και για την οποιαδήποτε

προφορική επικοινωνία με τον εθελοντή. Η γλώσσα θα πρέπει να είναι απλή, κατανοητή, με περιορισμένη χρήση τεχνικών όρων, αλλά και να ανταποκρίνεται στο πνευματικό και το μορφωτικό επίπεδο του εθελοντή.³⁶⁻³⁹ Σε περίπτωση που ο εθελοντής είναι αλλοδαπός, πρέπει να είναι βέβαιο ότι είναι σε θέση να κατανοήσει το περιεχόμενο και να είναι «ουσιαστικά συμμετέχων» στην επικοινωνία, ενώ σε αντίθετη περίπτωση θα πρέπει να αναζητηθεί η βοήθεια μεταφραστή. Στον εθελοντή θα πρέπει να παρέχεται η ευκαιρία και χρονικά να θέτει τις απορίες και τα ερωτήματά του, αλλά και το περιθώριο να μην απαντήσει άμεσα για το αν θα επιλέξει να συμμετέχει στην κλινική έρευνα.

Το έντυπο συγκατάθεσης πρέπει να κάνει σαφές ότι η έρευνα περιλαμβάνει πειραματικό τμήμα και να περιγράφει με σαφήνεια τη διαδικασία και τους στόχους της συγκεκριμένης έρευνας. Ο συμμετέχων πρέπει να είναι ενήμερος για το γεγονός ότι η συμμετοχή σε μια κλινική έρευνα δεν έχει τους ίδιους στόχους με την επίσκεψη στο θεράποντα γιατρό του. Θα πρέπει συνεπώς να έχει κατανοήσει και συγκατανεύσει σε συμμετοχή του σε ένα «πείραμα» με ό,τι η σχετική διαδικασία μπορεί να συνεπάγεται για τον ίδιο.⁴⁰

Το έντυπο πρέπει, επίσης, να ενημερώνει για την προϋπολογιζόμενη διάρκεια της έρευνας, π.χ. αν θα είναι μερικές ημέρες ή κάποια χρόνια, αλλά και για τις πιθανές εναλλακτικές θεραπείες, έτσι ώστε ο συμμετέχων να μπορεί να επιλέξει αν θα προτιμήσει κάποια από τις γνωστές υπάρχουσες θεραπευτικές διαδικασίες έναντι της πειραματικής, η οποία «πιθανόν» να είναι αποτελεσματικότερη αλλά και με όλους τους πιθανούς κινδύνους.

Είναι εξαιρετικά σημαντικό να τονιστεί ότι η έγγραφη αυτή συγκατάθεση θα πρέπει να προέρχεται από άτομο που νομιμοποιείται και είναι σε θέση να τη δώσει. Ειδική μνεία γίνεται για τις περιπτώσεις ανηλίκων –εφήβων και παιδιών– και ατόμων με προβλήματα νοητικής υστέρησης. Δεν νομιμοποιείται έντυπη συγκατάθεση που προέρχεται από άτομο, π.χ., με νοητική στέρηση, ενώ ειδικά για τα ανήλικα άτομα ισχύει πλέον εξειδικευμένη νομοθεσία. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη νομοθεσία, το έντυπο συγκατάθεσης υπογράφει ο νόμιμος εκπρόσωπος του ανηλίκου, στον οποίο όμως θα πρέπει επίσης να έχει γίνει υποχρεωτικά ενημέρωση με τρόπο και γλώσσα ανάλογη της ηλικίας του. Ειδικά μάλιστα για τους έφηβους ανηλίκους προβλέπεται πλέον η υποχρέωση υπογραφής του λεγόμενου “assent” αντί του “informed consent”.⁴¹⁻⁴⁵

Ειδικά για κάποιες επείγουσες καταστάσεις, στις οποίες η προηγούμενη συγκατάθεση του ασθενούς δεν είναι δυνατή, π.χ. περιπτώσεις ατόμων που βρίσκονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας, απαιτείται η συγκατάθεση νόμιμου

εκπροσώπου. Αν και αυτό δεν είναι δυνατόν, η απόφαση πρέπει να ληφθεί μετά από συμβούλιο της ερευνητικής/θεραπευτικής ομάδας με πρωταρχικό γνώμονα το συμφέρον, τα δικαιώματα και την ασφάλεια του ασθενούς, και όχι της έρευνας, και με σεβασμό στην ισχύουσα νομοθεσία. Σε κάθε περίπτωση, ο άμεσα ενδιαφερόμενος ή ο νόμιμος εκπρόσωπός του πρέπει να ενημερωθεί το συντομότερο δυνατόν και να ζητηθεί η συγκατάθεσή του για τη συνέχιση ή τη διακοπή της εφαρμοζόμενης διαδικασίας.⁴⁶⁻⁴⁸

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για ειδικές περιπτώσεις, όπου ο άμεσα ενδιαφερόμενος δεν μπορεί να δώσει ή και αρνείται να δώσει συγκατάθεση για τον εαυτό του, σε εκείνους όπου υπάρχει κίνδυνος να δώσουν συγκατάθεση υπό καταναγκασμό, αλλά και για κάποιες περιπτώσεις στις οποίες η έρευνα συνδυάζεται με τη θεραπευτική φροντίδα.

Όσον αφορά στη σχέση συγκατάθεσης και ιατρικού απορρήτου, θα πρέπει να αναφέρεται σαφώς ότι όλα τα προσωπικά στοιχεία του ασθενούς αλλά και όλα τα στοιχεία που θα προκύψουν κατά τη διάρκεια της έρευνας και τον αφορούν προσωπικά, δεν μπορούν να δημοσιοποιηθούν ή και να χρησιμοποιηθούν χωρίς και τη νέα συγκατάθεσή του.

Φαίνεται ότι, παρ' όλη την προσπάθεια, το «φαινόμενο» της αντιδεοντολογικής έρευνας με μη εξασφάλιση του απορρήτου των πληροφοριών που σχετίζονται με το αντικείμενο της έρευνας υφίσταται ακόμη.⁷ Έτσι, έχει παρατηρηθεί το φαινόμενο πολλές επιτροπές δεοντολογίας να έχουν με έμμεσους τρόπους επιτρέψει τη διεξαγωγή ερευνών με ανεπαρκή εφαρμογή της γραπτής συγκατάθεσης του εθελοντή, ενώ από ιατρικά περιοδικά έχουν δημοσιευτεί αποτελέσματα ερευνών στις οποίες δεν είχε ληφθεί γραπτή συναίνεση.⁴⁹⁻⁵²

Δυστυχώς, πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι στα Έντυπα Συγκατάθεσης έχει παρατηρηθεί να μη γίνεται σαφής αναφορά στη διαδικασία της τυχαιοποίησης, στη χρήση του placebo και στο γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της μελέτης λαμβάνονται συχνά αποφάσεις και γίνονται αλλαγές για τις οποίες ο εθελοντής συμμετέχων δεν έχει κάποια ενημέρωση. Επίσης, πρέπει να σημειωθεί η μεγάλη αύξηση διεξαγωγής κλινικών δοκιμών στις χώρες του Τρίτου Κόσμου και στις χώρες της πρώην Ανατολικής Ευρώπης, όπου το κόστος της διεξαγωγής μιας κλινικής μελέτης εμφανίζεται εξαιρετικά μειωμένο, ενώ συχνά έχουν διαπιστωθεί περιπτώσεις εθελοντικής συμμετοχής χωρίς την ύπαρξη έγγραφης υπογεγραμμένης πληροφορημένης συγκατάθεσης και γενικότερα χωρίς να τηρούνται οι αρχές της Καλής Κλινικής Πρακτικής (GCP). Και εδώ, δεν μιλάμε μόνο για πρόβλημα δεοντολογίας αλλά σαφώς για νομικό πρόβλημα.

Τέλος, σε ένα έντυπο συγκατάθεσης πρέπει να αναφέρεται ότι η έρευνα θα διεξαχθεί με σεβασμό προς τις αρχές της διακήρυξης του Helsinki, καθώς και στα αναμενόμενα οφέλη για το κοινωνικό σύνολο εφόσον, όπως έχει ήδη αναφερθεί, το βαθύτερο νόημα κάθε πειραματικής δοκιμασίας με αντικείμενο τον άνθρωπο οφείλει να έχει ως στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του «ανθρώπου».

3.2.3. Η «μεταμοντέρνα» μετα-συναινετική περίοδος. Η αντιμετώπιση της έννοιας της συγκατάθεσης επηρεάζεται έντονα και από την πολιτιστική παράδοση του κάθε λαού. Έτσι, για παράδειγμα, στην Ευρώπη η έννοια της συγκατάθεσης παραμένει έως και σήμερα προσηλωμένη στην ευρωπαϊκή ανθρωπιστική παράδοση, ενώ στις ΗΠΑ ταυτίζεται περισσότερο με ένα επίσημο διοικητικό και νομικό κείμενο, το οποίο επιχειρεί κυρίως να προασπίσει νομικά τους συμμετέχοντες αλλά και τους ερευνητές.

Σήμερα, η πλέον ενδιαφέρουσα εξελικτική πρόταση όσον αφορά στο ζήτημα της συγκατάθεσης θέτει υπό αμφισβήτηση αυτή την ίδια τη θεωρία της συναίνεσης, η οποία εξ ορισμού εμπεριέχει τη συμφωνία με τις απόψεις ή και τις πράξεις κάποιου άλλου, υποβαθμίζοντας *de facto* και *a priori* την αρχή της αυτονομίας. Από τους υποστηρικτές της άποψης της «εγκατάλειψης της συναίνεσης» αντιπροτείνεται η έννοια της «πληροφορημένης επιλογής», σύμφωνα με την οποία το «ιατρικό καλό» του ασθενούς θα πρέπει να τίθεται και να αξιολογείται μέσα στον κύκλο του «συνολικώς καλού» για τον ασθενή. Ποιος όμως μπορεί να εγγυηθεί ή έστω να ισχυριστεί ότι ο κλινικός ερευνητής που κατέχει την τεχνική γνώση θα έχει και την κριτική ικανότητα, στηριγμένη μάλιστα θεωρητικά, ώστε να αποφασίσει προς όφελος του ασθενούς;

Τα προβλήματα όσον αφορά και στην πληροφορημένη επιλογή είναι εμφανή, εφόσον κατ' αρχήν είναι πολύ δύσκολο να παρουσιάζονται όλες οι πιθανές επιλογές με δεδομένες τις ενδεχόμενες διαφορετικές ιδεολογικο-κοινωνικές θέσεις των ατόμων. Για παράδειγμα, είναι δυνατόν να προκύψουν πολλά εμπόδια στο να τεθεί η πιθανότητα της ευθανασίας ακόμη και σε περιπτώσεις όπου αυτή είναι νομιμοποιημένη, εφόσον μπορεί να ανακύπτουν εμπόδια από τις έντονες αρνητικές αντιλήψεις είτε του γιατρού είτε του ασθενούς για το θέμα. Η λύση για τους υποστηρικτές της μετα-συναινετικής εποχής είναι ένα δίκτυο εμπειρογνομόνων, με τους οποίους το άτομο θα ενστερνίζεται τις ίδιες φιλοσοφικές αξίες ή, πιο απλά, η σκέψη τους θα βρίσκεται στο ίδιο μήκος κύματος, και προτείνονται τα λεγόμενα "deep values systems". Οι αντιλήψεις αυτές έχουν βρει ήδη την εφαρμογή τους σε χώρες στις οποίες το πολυπολιτισμικό στοιχείο έχει τη δική του παράδοση. Στο πνεύμα αυτό, στις ΗΠΑ έχει βρεθεί ο τρόπος για να υπάρξουν ολιστικές

κλινικές, προτεσταντικές, καθολικές, εβραϊκές, ακόμη και φεμινιστικές, ενώ πλέον και τα κυβερνητικά National Institutes of Health Clinical Centers έχουν κοινοποιήσει την πρόθεσή τους να είναι ανοικτά στις επιλογές ασθενών διαφορετικής κουλτούρας και παράδοσης.⁵³⁻⁵⁵

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Τα προβλήματα που παρουσιάζονται στην κλινική έρευνα, δηλαδή στην έρευνα με υποκείμενο τον άνθρωπο, έχουν πολλές εκφάνσεις και συνδέονται άμεσα με την κοινωνιολογική, φιλοσοφική αλλά και νομική θεώρηση της εποχής. Σήμερα, όσον αφορά στα «μη τεχνικά της θέματα», κάθε κλινική έρευνα θα πρέπει να διέπεται από τους διεθνείς κώδικες δεοντολογίας και ειδικά από τις αρχές της διακήρυξης του Helsinki. Ένα από τα σπουδαιότερα θέματα που σχετίζονται με τη δεοντολογία της κλινικής

έρευνας είναι η διαδικασία ενημέρωσης του συμμετέχοντα και το έντυπο της συγκατάθεσης που αυτός καλείται να υπογράψει. Σήμερα, οι θεσμοθετημένες διεθνώς διαδικασίες προστατεύουν, σε σημαντικό βαθμό, τα δικαιώματα των συμμετεχόντων, αν και ασφαλώς υπάρχουν περιθώρια σημαντικής βελτίωσης. Τις τελευταίες δεκαετίες υπήρξε κατ' αρχήν μια σαφής υποχώρηση της πατερναλιστικής υπέρ της δεοντολογικής θεώρησης των πραγμάτων, με αποτέλεσμα και την ενίσχυση της αρχής της αυτονομίας του συμμετέχοντος εθελοντή. Παρ' όλη την ενίσχυση των αυτόνομων διαδικασιών κατά τη λήψη αποφάσεων, η σύγχρονη δυτική κοινωνία δεν φαίνεται ακόμη αποφασισμένη να αντικαταστήσει και την υπεροχή της συναίνεσης υπέρ κάποιων διαδικασιών που θα θέτουν προτεραιότητα στις επιλογές του συμμετέχοντα και όχι στη συμφωνία του συμμετέχοντα με την προειλημμένη απόφαση κάποιου ειδήμονα.

ABSTRACT

Deontological problems in clinical research: The Informed Consent Document

F.A. TZAVELLA

Department of Nursing, University of the Peloponnese, Sparta, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(2):230-238

Clinical research, that is to say research on human beings, has contributed considerably to the improvement of the health of society, but has also caused the appearance of a variety of problems in the wider sector of the sociology of health. The experiments of the Nazis during the Second World War, the Nuremberg Trials, the Code of Nuremberg and the Helsinki Declaration have been some of the most important landmarks in the moral considerations of clinical research. One of the most important theoretical problems in the area of clinical research is the Informed Consent Document (ICD) of volunteer participants in research. Historically, the ICD is associated with the consensus concept, paternalism and the principle of autonomy. Nowadays, taking into consideration the terms of modern social conflicts in the western world, the ICD constitutes a thorough text aimed at the protection of both the participating volunteers and the researchers.

Key words: Clinical research, Deontology, Informed Consent Document, Social sciences

Βιβλιογραφία

- MILES SH, FREEDMAN AM. Medical ethics and torture: Revising the Declaration of Tokyo. *Lancet* 2009, 373:344-348
- KIMMELMAN J. Battling a thousand points of might. *Hastings Cent Rep* 2009, 39:3
- TIEDT TN. The Nuremberg Code, informed consent, and involuntary treatment. *JAMA* 1997, 277:712-713
- GRODIN MA, ANNAS GJ. The Nuremberg Code, informed consent, and involuntary treatment - reply. *JAMA* 1997, 277:713-714
- BORELLI N. The Nuremberg Code, informed consent, and involuntary treatment. *JAMA* 1997, 277:712
- HOWE EG. The Nuremberg Code, informed consent, and involuntary treatment. *JAMA* 1997, 277:713
- VOLLMANN J, WINAU R. Informed consent in human experimentation before the Nuremberg Code. *Br Med J* 1996, 313:1445-1449
- SMITH R. Time to face up to research misconduct. *Br Med J* 1996, 312:789-790
- FOSTER GC. The Nazi doctors and the Nuremberg Code: Human rights in human experimentation. Book review. *J Med Ethics* 1995, 21:247
- RICHTER ED, BARACH P, BERMAN T, BEN-DAVID G, WEINBERGER Z.

- Extending the boundaries of the Declaration of Helsinki: A case study of an unethical experiment in a non-medical setting. *J Med Ethics* 2001, 27:126–129
11. CARLSON RV, VAN GINNEKEN NH, PETTIGREW LM, DAVIES A, BOYD KM, WEBB DJ. Research ethics: The three official language versions of the Declaration of Helsinki: What's lost in translation? *J Med Ethics* 2007, 33:545–548
 12. ANONYMOUS. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997, 277:925–926
 13. ANONYMOUS. A fifth amendment for the Declaration of Helsinki. *Lancet* 2000, 356:1123
 14. JENNER INSTITUTE. Accessed on: <http://www.jenner.ac.uk/>
 15. BRAZIER M. Exploitation and enrichment: The paradox of medical experimentation. *J Med Ethics* 2008, 34:180–183
 16. DAVIES H. Ethical reflections on Edward Jenner's experimental treatment. *J Med Ethics* 2007, 33:174–176
 17. EUROPEAN COMMUNITIES. Clinical Trials Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities 2001:L 121/34-L 121/44
 18. GLOSSARY OF CLINICAL TRIALS TERMS. Accessed on: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/glossary>
 19. OFFICIAL WEB SITE ON INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH). Accessed on: <http://www.ich.org>
 20. HEALY MJR. R.A. Fisher the statistician. *Statistician* 2003, 52:303–310
 21. JONES DA. *The Hippocratic Oath II. The Declaration of Geneva and other modern adaptations of the classical doctor's oath.* Catholic Medical Quarterly, 2006
 22. NAKKASH R, MAKHOUL J, AFIFI R. Obtaining informed consent: Observations from community research with refugee and impoverished youth. *J Med Ethics* 2009, 35:638–643
 23. BURKHARDT R, KIENLE G. Basic problems in controlled trials. *J Med Ethics* 1983, 9:80–84
 24. HOPE T, McMILLAN J. Challenge studies of human volunteers: Ethical issues. *J Med Ethics* 2004, 30:110–116
 25. DAIKOS GK. The Hippocratic spirit. *Hormones* 2003, 2:186–188
 26. LASCARATOS J, POULAKOU-REBELAKOU E, MARKETOS S. Abandonment of terminally ill patients in the Byzantine era. An ancient tradition? *J Med Ethics* 1999, 25:254–258
 27. BERNARD C. *An introduction to the study of experimental medicine.* Translated by Greene HC. The McMillan Company, New York, 1927
 28. HENCH SP. Walter Reed: Yellow fever collection. Accessed on: <http://yellowfever.lib.virginia.edu/reed/data/7ed054b342c294297bdcb556ddaddf0d.html>
 29. REYNOLDS HISTORICAL LIBRARY. Major figures in the history of medicine: Beaumont William (1785–1853). Accessed on: <http://www.uab.edu/reynolds/MajMedFigs/Beaumont.htm>
 30. RIEHTER DE. Extending the boundaries of the Declaration of Helsinki: a case study of an unethical experiment in a non-medical setting. *J Med Ethics* 2001, 27:126–129
 31. JOTKOWITZ A. The Holocaust and medical ethics: The voices of the victims. *J Med Ethics* 2008, 34:869–870
 32. TUSKEGEE SYPHILIS STUDY. Accessed on: <http://www.youtube.com/watch?v=YQ5yMRQ-vrg&NR=1>
 33. MILLER S, LE PV, CRAIG S, ADAMS V, TUDOR C, SONAM N ET AL. How to make consent informed: Possible lessons from Tibet. *IRB Ethics and Human Research* 2007, 29:7–14
 34. HUNTINGTON I, ROBINSON W. The many ways of saying yes and no: Reflections on the research coordinator's role in recruiting research participants and obtaining informed consent. *IRB Ethics and Human Research* 2007, 29:6–10
 35. KRIZOVA E, SIMEK J. Theory and practice of informed consent in the Czech Republic. *J Med Ethics* 2007, 33:273–277
 36. BEYER DR, LAUER MS, DAVIS S. Readability of informed-consent forms. *N Engl J Med* 2003, 348:2262–2263
 37. MAYO DJ. Readability of informed-consent forms. *N Engl J Med* 2003, 348:2262–2263
 38. PAASCHE-ORLOW, TAYLOR HA, BRANCATI FL. Readability of informed-consent forms. *N Engl J Med* 2003, 348:2263
 39. PAASCHE-ORLOW MK, TAYLOR HA, BRANCATI FL. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. *N Engl J Med* 2003, 348:721–726
 40. JOFFE S, MILLER FG. Bench to bedside: Mapping the moral terrain of clinical research. *Hastings Cent Rep* 2008, 38:30–42
 41. WOLTERS OD. A questionnaire on factors influencing children's assent and dissent to non-therapeutic research. *J Med Ethics* 2006, 32:292–297
 42. WENDLER DS. Assent in paediatric research: Theoretical and practical considerations. *J Med Ethics* 2006, 32:229–234
 43. KAUFFMANN RE. Clinical trials in children: Problems and pitfalls. *Paediatr Drugs* 2000, 2:411–418
 44. ANDERSON KK, MUKHERJEE SD. The need for additional safeguards in the informed consent process in schizophrenia research. *J Med Ethics* 2007, 33:647–650
 45. STROUSTRUP A, KORNETSKY S, JOFFE S. Knowledge of regulations governing pediatric research: A pilot study. *IRB Ethics and Human Research* 2008, 30:1–7
 46. CHENAUD C, MERLANI P, LUYASU S, RICOU B. Informed consent for research obtained during the intensive care unit stay. *Crit Care* 2006, 10:R170
 47. ADAMS JG, WEGENER J. Acting without asking: An ethical analysis of the Food and Drug Administration waiver of informed consent for emergency research. *Ann Emerg Med* 1999, 33:218–223
 48. MASON S, BARROW H, PHILLIPS A, EDDISON G, NELSON A, CULLUM N ET AL. Brief report on the experience of using proxy consent for incapacitated adults. *J Med Ethics* 2006, 32:61–62
 49. ALDRIDGE HD, WALPORT MJ. Ethical issues in clinical research: The role of the research ethics committee. *Br J Urol* 1995, 76(Suppl 2):23–28
 50. DOYAL L. Informed consent in medical research. Journals should not publish research to which patients have not given fully informed consent – with three exceptions. *Br Med J* 1997, 314:1107–1111
 51. COLLIER J, IHEANACHO I. The pharmaceutical industry as an informant. *Lancet* 2002, 360:1405–1409
 52. BHAGWANJEE S, MUCKART D, JENNA PM, MOODLEY P. Commem-

- tary: Why we did not seek informed consent before testing patients for HIV. *Br Med J* 1997, 314:1082–1083
53. BRAATEN EB, HANDELSMAN MM. Client preferences for informed consent information. *Ethics Behav* 1997, 7:311–328
54. VEATCH RM. Abandoning informed consent. *Hastings Cent Rep* 1995, 25:5–12
55. WOODWARD B. Confidentiality, consent and autonomy in the

physician-patient relationship. *Health Care Anal* 2001, 9:337–351

Corresponding author:

F.A. Tzavella, 17 D. Soutsou street, GR-115 21 Athens, Greece
e-mail: ftzavella@hotmail.com

