

# Použití biomarkerů v klinických studiích

## **Etické aspekty**

**Morálka** (z latinského *mos* – původně vůle, potom mrav, předpis, zákon, vlastnost, charakter, vnitřní podstata) je systém regulativů lidského jednání, který je založený na rozlišení správného a nesprávného a schopnosti v těchto intencích prakticky jednat.

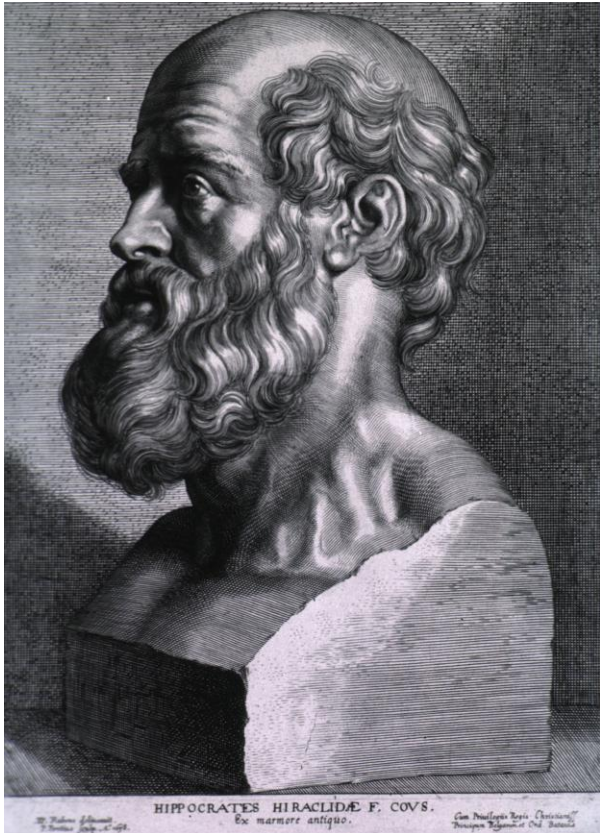
**Etika** (z řeckého *éthos* - mrav, zvyk, obyčej, charakter) je teorií morálky (tj. teorie správného a nesprávného jednání). Je to věda o morálce jako stránce společenského života člověka, o původu a podstatě morálního vědomí a jednání - zabývá se tedy studiem morálky.

„Etika se snaží objasnit principy a hlediska, která vedou člověka k odpovědnému jednání. Studium etiky může pomoci najít řešení v případě etického dilematu. Díky etické reflexi bývá rozhodnutí informovanější.“

**„Bioetika je kritickou reflexí morálky s ohledem na etické, právní a sociální aspekty biomedicíny a biotechnologií.“**

## Hippokratés z Kóu

cca. 460 – 370 př.n.l.



- Dílo (jeho žáků a pokračovatelů) *Corpus Hippocraticum*, součástí je **Hippokratova přísaha**
- Základy moderního lékařství, důraz na přírodovědně orientovanou medicínu
- Základní etické principy

Přísahám při Apollonovi, bohu lékařství, při Aeskulapovi, Hygieia Panaceii při všech bozích a bohyních a dovolávám se jejich svědectví, že podle svých sil a svědomí budu tuto přísahu a tyto závazky řádně zachovávat.

Svého učitele v tomto umění budu ctít stejně jaké své rodiče a vděčně mu poskytnu všechno nutné, ukáže-li se toho potřeba; také jeho potomky budu pokládat za bratry, a budou-li se chtít naučit tomuto umění, vzdělám je v něm bez nároku na odměnu a jakékoliv závazky. Rovněž umožním jak svým synům a dětem svého učitele, tak žákům, kteří se slavnostně zavázali lékařskou přísahou, aby se podíleli na výuce a přednáškách i na celé vědě, jinému však nikomu.

Způsob svého života zasvětim podle svých sil a svědomí prospěchu nemocných a budu je chránit před každou úhonou a bezprávím. Ani prosbami se nedám pohnout k podání smrtícího léku, ani sám k tomu nedám nikdy podnět. Stejně tak neposkytnu žádné ženě prostředek k vyhnání plodu; zachovám vždy svůj život i své umění čisté a prosté každé viny. Neprovedu řez u žádného nemocného, který trpí kameny, ale odevzdám ho mužům v tomto oboru zkušeným. Ať přijdu do kteréhokoliv domu, vejdu tam jen ve snaze pomoci nemocným, vyhýbaje se všemu podezření z bezpráví nebo z jakéhokoliv ublížení. Stejně tak budu vzdálen touhy po smyslových prožitcích se ženami a muži, jak se svobodnými, tak s otroky. Uvidím-li nebo uslyším-li při své lékařské praxi nebo v soukromém životě lidí něco, co by mělo být utajeno, pomlčím o tom a zachovám to jako tajemství.

Budu-li tuto přísahu zachovávat a řádně plnit, nechť je mi dopřáno žít navždy šťastně, požívat úcty u všech lidí a těšit se z plodů svého umění. Jestliže ji však poruším a poskvrním, staniž se mi pravý opak."

Inspirace pro další např. [Asafova přísaha](#)

## Thomas Percival

1740 – 1804



- Stěžejní dílo Medical Ethics; or, a Code of Institutes and Precepts Adapted to the Professional Conduct of Physicians and Surgeons (1803)
- Základ novodobého etického kodexu vyhlášeného Americkou lékařskou asociací (1847)
- Zásluhy v oblasti epidemiologie, veřejného zdraví, bezpečnosti a ochrana zdraví při práci včetně reforem týkajících se práce dětí
- Z dnešního pohledu se zabýval spíše profesní lékařskou **etiketou**
- J. W. Willcock : The laws relating to the medical profession : with an account of the rise and progress of its various orders (1830)

# Člověk jako předmět výzkumu

- S rozvojem medicíny a později biomedicínského výzkumu dochází k **experimentům** prováděným **na lidech**
- 18. století: **Lady Mary Wortley Montagu** a **Edward Jenner**
  - Prevence pravých neštovic, variolace a vakcinace
  - Z hlediska bioetiky značně problematické (pokusy na věznicích, pokus na dítěti)
- Léčebné úkony, které nepomáhají, ale jsou dělány v dobré víře
  - léčba cholery poléváním vařící vodou, pouštění žilou (The Lancet), elektrošoky, ricinovým olejem...
- Auto-experimenty v 19. století
  - **Max von Pettenkofer** (cholera, teorie miasmatu spor s Robertem Kochem)
  - **James Young Simpson** (objev účinků chloroformu)
  - **Johann Christian Gottfried Jörg**: Future Pharmacology by Trials of Drugs on Healthy Humans

## 20. století

- Joseph Goldberger (pelagra)
- Werner Forssmann

## Claude Bernard

1813 – 1878



- Průkopník vědecké metody
- Průkopník vivisekce

„principle of medical and surgical morality was never to perform on a human subject an experiment whose outcome could only be harmful in some degree, even though the result could be very interesting scientifically“

„experiments that can only have harmful results are forbidden: those that are harmless are permitted: those that can do good are obligatory“



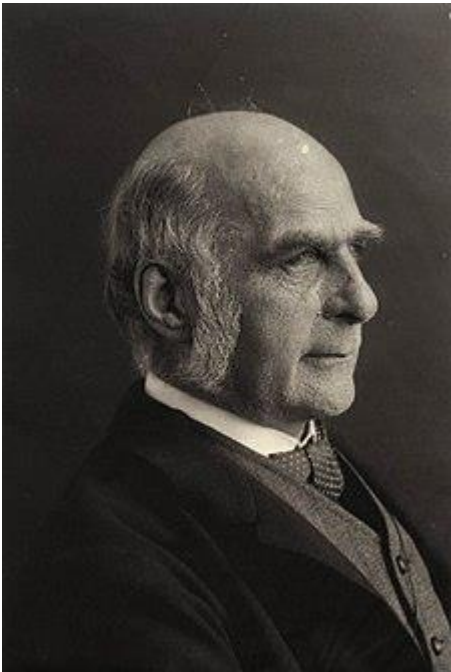


## Cesta ke zkázce... Eugenické hnutí

- Aplikace **mendelovské genetiky** a **darwinismu** na lidskou populaci za účelem jejího „zkvalitnění“
- **Pozitivní** (rozšíření žádaných znaků v populaci ) vs. **negativní** eugenika (vymýcení znaků nežádoucích)

### Francis Galton

1822 – 1911



- Antropolog, statistik, psycholog, cestovatel...
- Výzkum inteligence, „**Inteligence je dědičná**“
- **Negativní korelace inteligence a fertility (skvělé rodiny mají málo potomstva...)**
- Hereditary Genius: An Inquiry Into Its Laws and Consequences (1869)
- Inquiries into Human Faculty and Its Development (1883), první použití slova eugenika
- Nature vs. Nurture
  - „Nature is all that a man brings with himself into the world; nurture is every influence from without that affects him after birth.“

„Much more care is taken to select appropriate varieties of plants and animals for plantation in foreign settlements, than to select appropriate types of men“



**UNFIT HUMAN TRAITS**  
SUCH AS FEEBLEMINDEDNESS  
EPILEPSY, CRIMINALITY,  
INSANITY, ALCOHOLISM,  
PAUPERISM AND MANY OTHERS,  
RUN IN FAMILIES AND ARE  
INHERITED IN EXACTLY THE  
SAME WAY AS COLOR IN  
GUINEA-PIGS. IF **ALL**  
**MARRIAGES WERE EUGENIC**  
WE COULD **BREED OUT**  
MOST OF THIS UNFITNESS  
IN **THREE GENERATIONS.**

## THE TRIANGLE OF LIFE



**YOU** CAN IMPROVE YOUR *EDUCATION*,  
AND EVEN CHANGE YOUR ENVIRONMENT;  
BUT WHAT YOU REALLY **ARE** WAS ALL  
SETTLED WHEN YOUR PARENTS WERE  
BORN.  
SELECTED PARENTS WILL HAVE  
BETTER CHILDREN **THIS**  
IS THE GREAT AIM OF EUGENICS

- **Negativní eugenika**
  - Nucené sterilizace (70 000 lidí)
  - Segregace
  - Imigrační zákony (Immigration Act of 1924)

Nejprve převažovala sterilizace mužů

Postupná změna narativu sterilizace (mendelismus u komplexních trajektorií byl vědecky neudržitelný  
=> děláme to pro jejich dobro)

- **Institucionalizace** (Eugenics Record Office, Cold Spring Harbor, NY, Charles Davenport, Harry H. Laughlin)
- **Legalizace**
  - 1907 (Indiana, kastarce vězňů)
  - 1924 Virginia Sterilization law
    - „sexual sterilization of inmates of State institutions in certain cases“
  - 1927 Bucková vs. Bell, Nejvyšší soud Spojených států amerických potvrdil že sterilizační zákon **není protiústavní**



# THE KALLIKAK FAMILY

A STUDY IN THE HEREDITY OF  
FEEBLE-MINDEDNESS

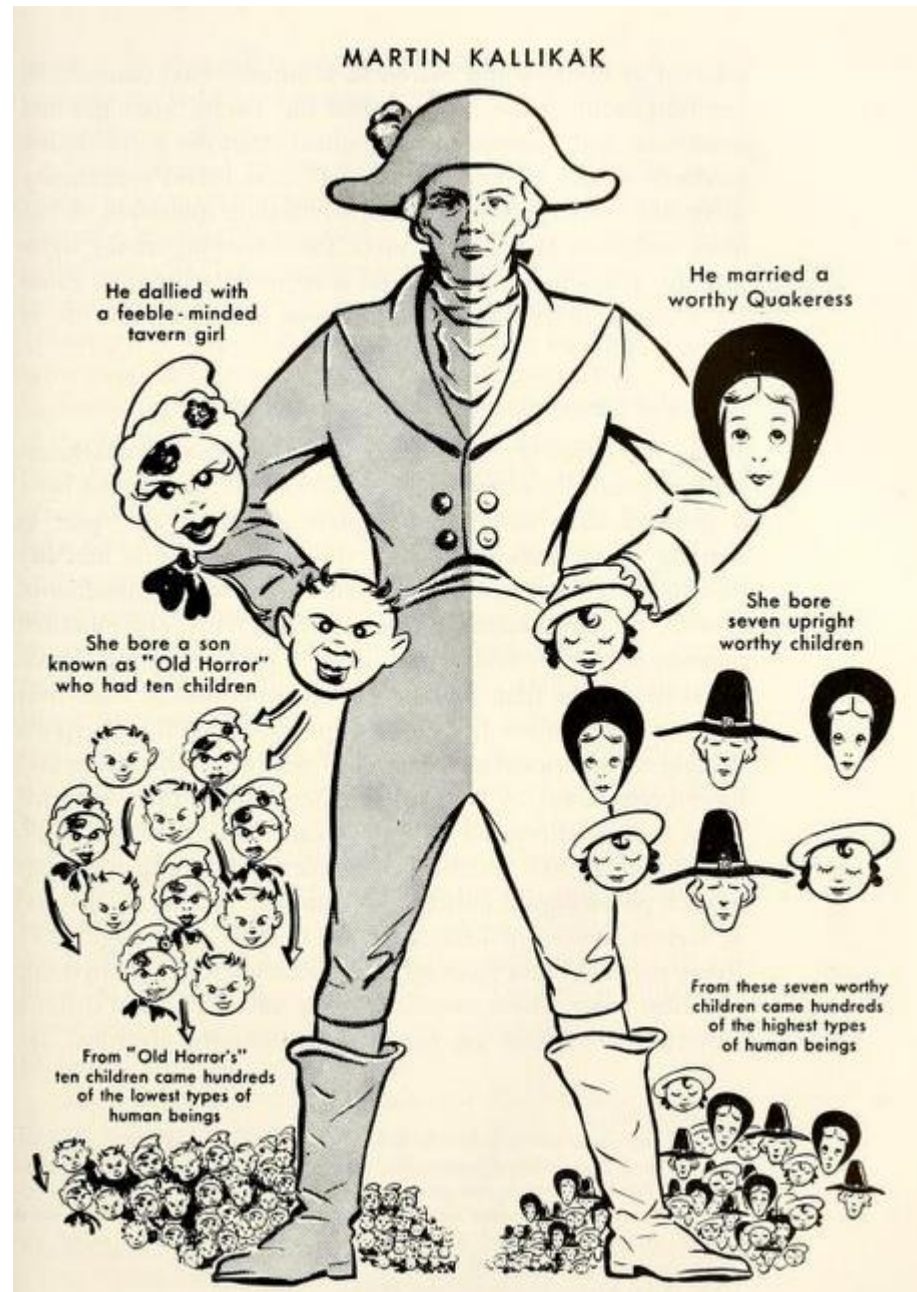
BY  
HENRY HERBERT GODDARD, Ph.D.

*Director of the Research Laboratory of the Training School  
at Vineland, New Jersey, for Feeble-minded Girls  
and Boys*

New York  
THE MACMILLAN COMPANY

1921

*All rights reserved*



## Eugenické hnutí v Německu, teorie rasové hygieny...

Vyzdvižení nadřazenosti **nordické rasy**, antisemitismus

- **Institucionalizace** (Deutsche Gesellschaft für Rassenhygiene - **Alfred Ploetz**; Kaiser Wilhelm Institute of Anthropology, Human Heredity, and Eugenics - **Fritz Lenz**, **Eugen Fischer**, **Otmar von Verschuer**; Kaiser Wilhelm Institute of Psychiatry - **Ernst Rüdin**)
- **Legalizace** (1934, Úřad pro rasovou politiku, Zákonu o sterilizaci či Norimberské zákony)
- Nucené sterilizace (~400 000 lidí)
- Program **Euthanasia** (likvidace duševně nemocných dětí), později i dospělých **Aktion T4** (~250 000) (**Karl Brandt**)
- **Pokusy na lidech**
- ...





- Experimenty zkoumající přežití v extrémních podmínkách (podchlazení, desalinizace, vliv nadmořské výšky)
- Experimenty s novými léčivy a léčebnými přístupy (malárie, žloutenka, tuberkulóza, tyfus)
- Experimenty ideologické, rasové

„Nepřirozené a stále se zvyšující množství slabomyslných a duševně chorých spolu s trvalým snižováním počtu všech úspěšných, aktivních a inteligentních představuje pro národ i rasu nebezpečí, které nelze podceňovat. Mám za to, že pramen, z něhož je napájena řeka šílenství, by měl být ucpán a zastaven dřív, než se rok s rokem sejde.“

## Účtování... a co z něj vzešlo

The doctors' trial (United States of America v. Karl Brandt, et al., 1946–1947), součást poválečných Norimberských procesů

- 23 obviněných, 7 rozsudků smrti
- **Norimberský kodex**



1. Dobrovolný souhlas lidské osoby je absolutně nevyhnutelný.
2. Pokus by měl být takový, aby přinesl plodné výsledky pro dobro společnosti, nebyl zjistitelný jinými metodami nebo studijními prostředky a neměl by být ve své podstatě náhodný a zbytečný.
3. Pokus by měl být navržen a založen na výsledcích experimentů na zvířatech a na znalosti přirozené historie onemocnění nebo jiného studovaného problému tak, aby očekávané výsledky ospravedlňovaly provádění pokusu.
4. Pokus by měl být prováděn tak, aby se zabránilo veškerému zbytečnému tělesnému a duševnímu utrpení a zranění.
5. Neměl by být prováděn žádný pokus, pokud lze předpokládat, že dojde ke smrti nebo poranění. Snad kromě pokusů, kde experimentující lékaři slouží jako pokusné objekty.
6. Stupeň rizika, které je třeba podstoupit, by nikdy neměl překročit míru určenou humanitárním významem problému, který má být pokusem vyřešen.
7. Měly by být provedeny vhodné přípravy a zajištěno náležité vybavení na ochranu účastníků pokusu proti sebemenší možnosti zranění, zdravotního postižení nebo smrti.
8. Pokus by měly provádět pouze vědecky kvalifikované osoby. Měl by být vyžadován nejvyšší stupeň dovedností a péče při všech fázích pokusu u všech účastníků pokusu.
9. Během pokusu by měl mít účastník možnost pokus ukončit, pokud se dostal do takového tělesného nebo duševního stavu, kdy mu pokračování v pokusu přijde nemožné.
10. Odpovědný vědec musí být připravený ukončit pokus v kterékoli fázi, má-li, na základě svých nejlepších zkušeností, důvod věřit, že by pokračování v pokusu mohlo mít za následek zranění, postižení nebo smrt pokusného objektu.

## Meanwhile somewhere else...

- Unit 731
- Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male
- The US Sexually Transmitted Disease Experiments in Guatemala

## Regulace biomedicínského výzkumu

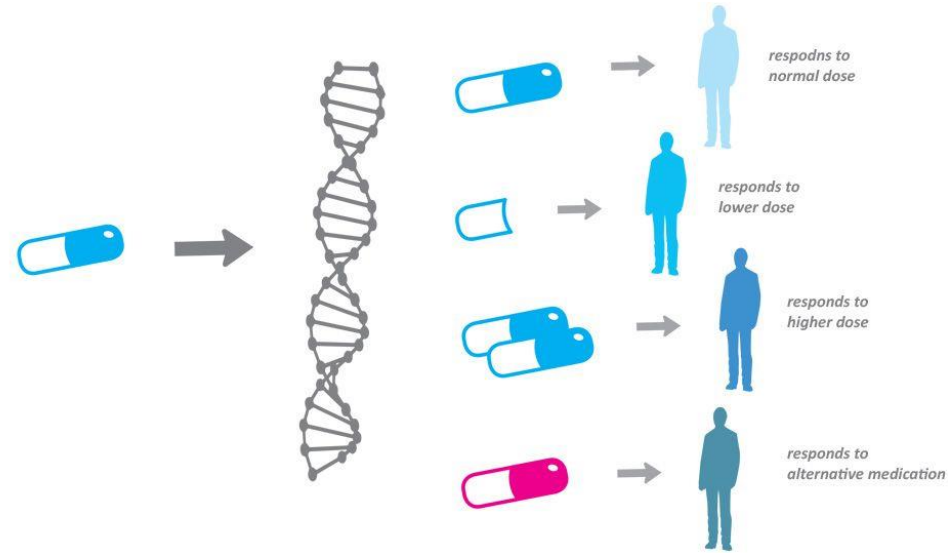
- Helsinská deklarace (1964, Světová zdravotnická asociace, WMA)
  - Pravidelně aktualizovaná
- Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Research (1978)
  - **Respekt k osobám**
    - respektování autonomie a svobody na seburčení těch, na nichž je výzkum prováděn
  - **Přínosnost**
    - přínos a prospěšnost výzkumu
  - **Spravedlnost**
    - spravedlivé rozdělení rizik, která účastníci výzkumu podstupují, i prospěchu, který daný výzkum přináší.
- Principles of Biomedical Ethics (Tom L. Beauchamp and James F. Childress, 1977)

# Etická přijatelnost výzkumu na lidském subjektu

- **Naplnění zákonných norem**
- **Informovaný souhlas**
  - Jaký je účel tohoto projektu?
  - Musím se projektu zúčastnit?
  - Co pro mě účast v projektu znamená?
  - Jak budou údaje v projektu utajeny?
  - Rizika spojená s výkony ve studii
  - Kontakt pro další informace
- **Etická přijatelnost**
  - Úcta k lidské důstojnosti
  - Svoboda jednotlivce
  - Respektování lidských práv
  - Svoboda bádání
  - Étos odpovědnosti (vědce, výzkumné instituce)
  - Princip proporcionality (Přínos musí převyšovat rizika. Velké riziko musí nést velké přínosy)
  - Ochranu lidského zdraví a životního prostředí
  - Právo na informace
- **Schválení etickou komisí**

## Personalizované zdravotnictví, etické výzvy

- Precizní medicína je přístup k léčbě a prevenci nemocí, který zohledňuje individuální variabilitu genů, prostředí a životního stylu.



- možná diskriminace ze strany pojišťoven a zaměstnavatelů
- možná diskriminace v přístupu k personalizované péči
- náhodné nálezy při genetickém testování
- nedostatečná „zdravotní gramotnost“ nebo „genetická gramotnost“ pro získání informovaného souhlasu
- nedostatek vědeckých důkazů o účinnosti a snášenlivosti léčby
- možnost změny vztahu mezi pacientem a lékařem zaměřením se na údaje
- rostoucí očekávání, že pacienti přispějí svými údaji, časem, úsilím a vlastní péčí

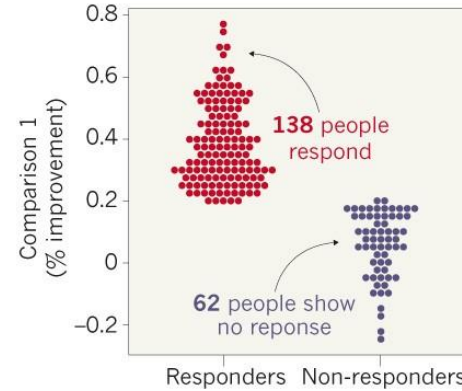


## COMPARE EACH PATIENT AT LEAST TWICE

To find out whether a drug works better for some people, researchers can compare it to a placebo in those individuals more than once.  
(All data here are simulated.)

### JUST ONE TEST: DOES THE DRUG WORK?

A single comparison to a placebo that gives results such as these suggests only that, overall, the drug works better than the placebo.

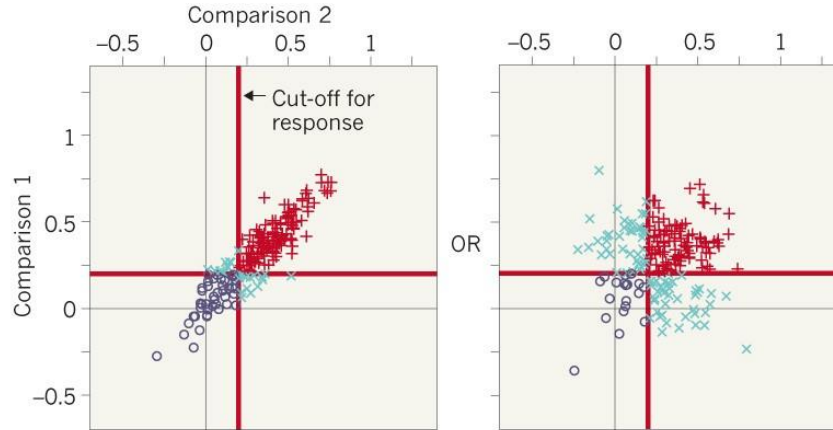


### TWO TESTS: DOES THE DRUG WORK BETTER FOR SOME?

Many comparisons can show whether individuals respond in the same way to a drug each time.

#### DID A PATIENT RESPOND TO TREATMENT?

+ Yes, to both comparisons    x Yes, but just in one    o No

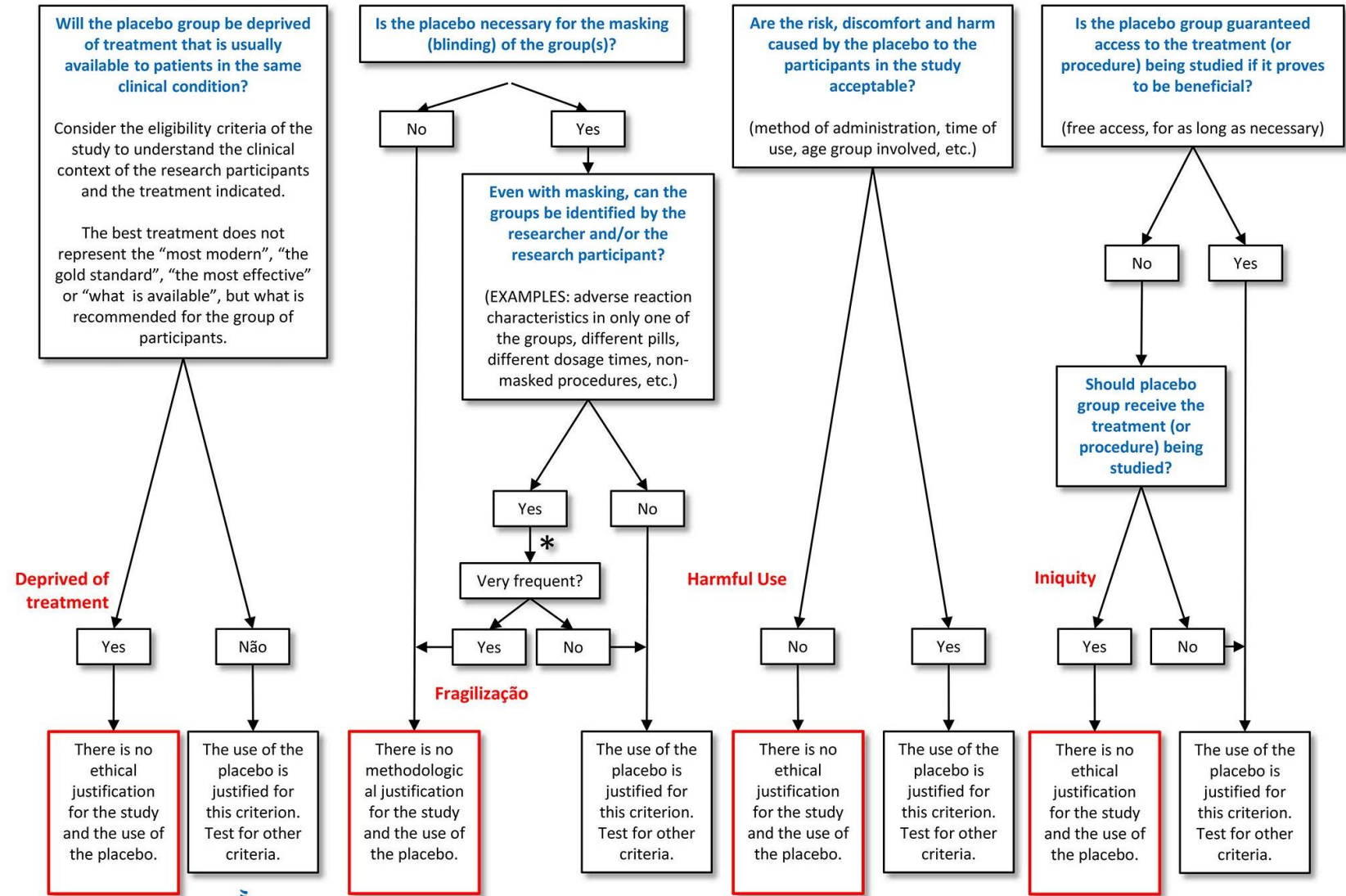
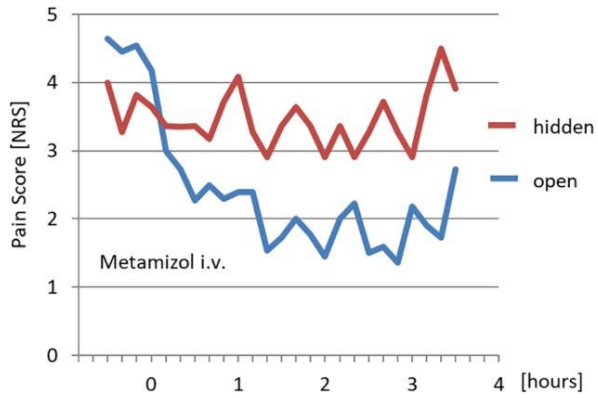


**CONSISTENT RESPONSE**  
There is potential for tailored therapy.

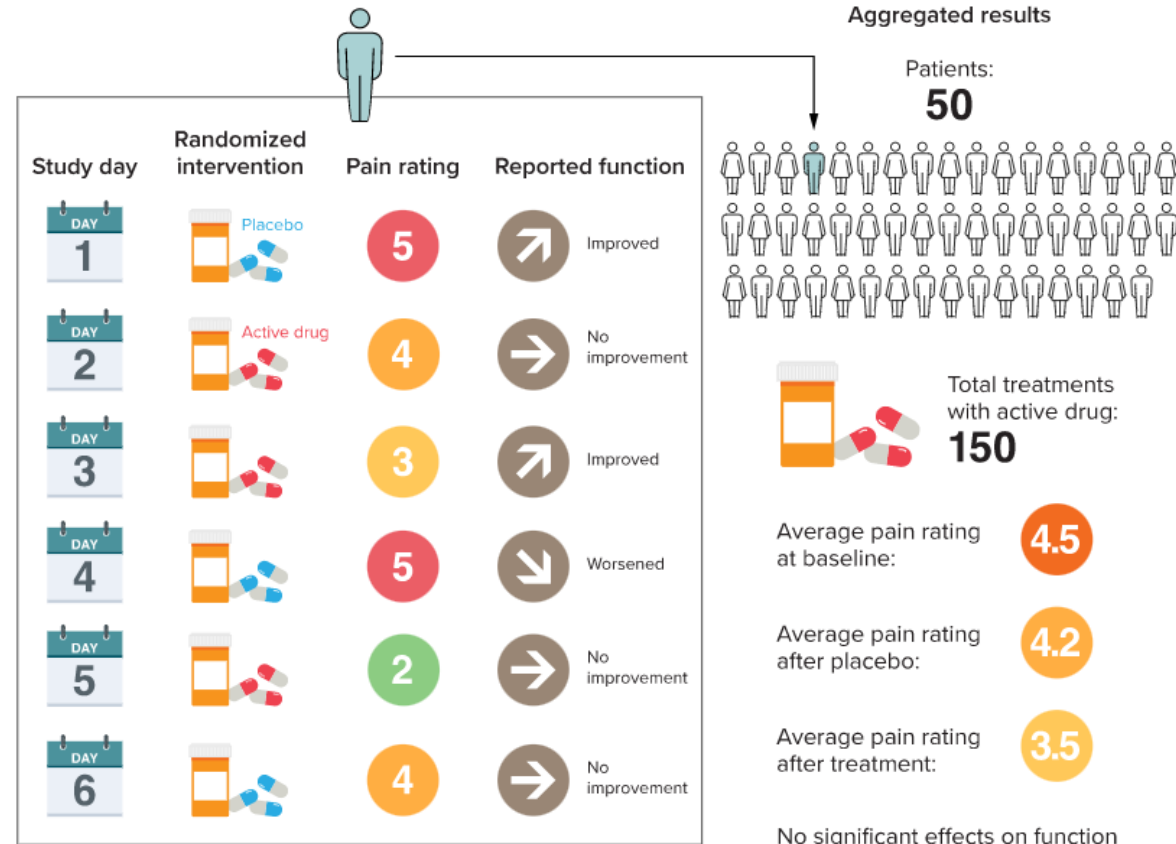
**INCONSISTENT RESPONSE**  
Futile to try to pinpoint a subset of responders.

©nature

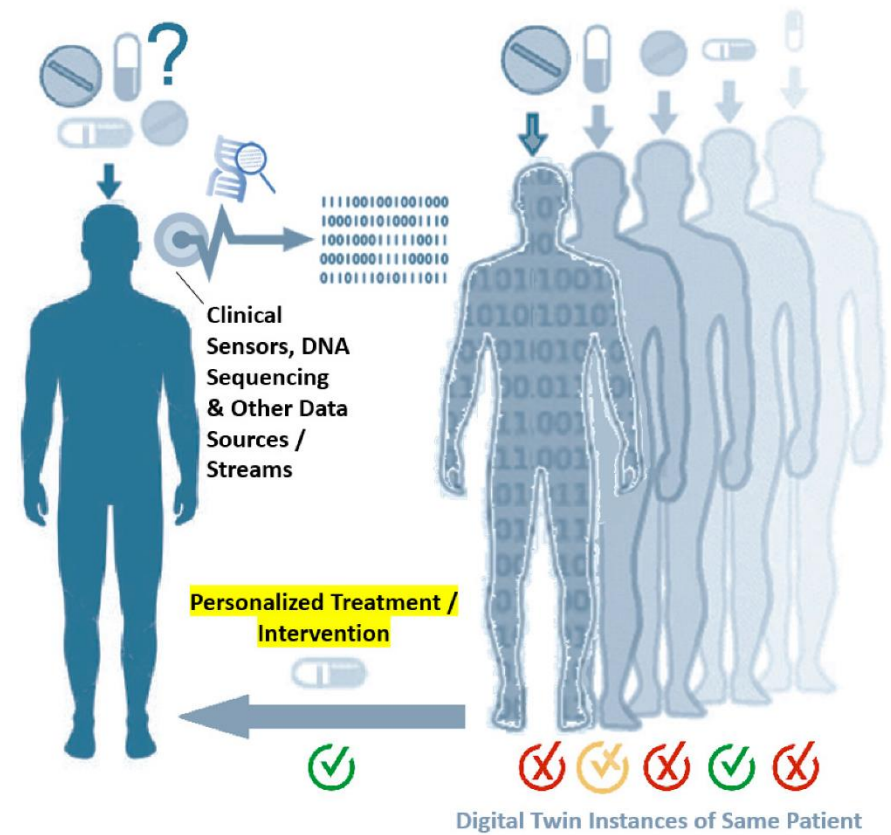
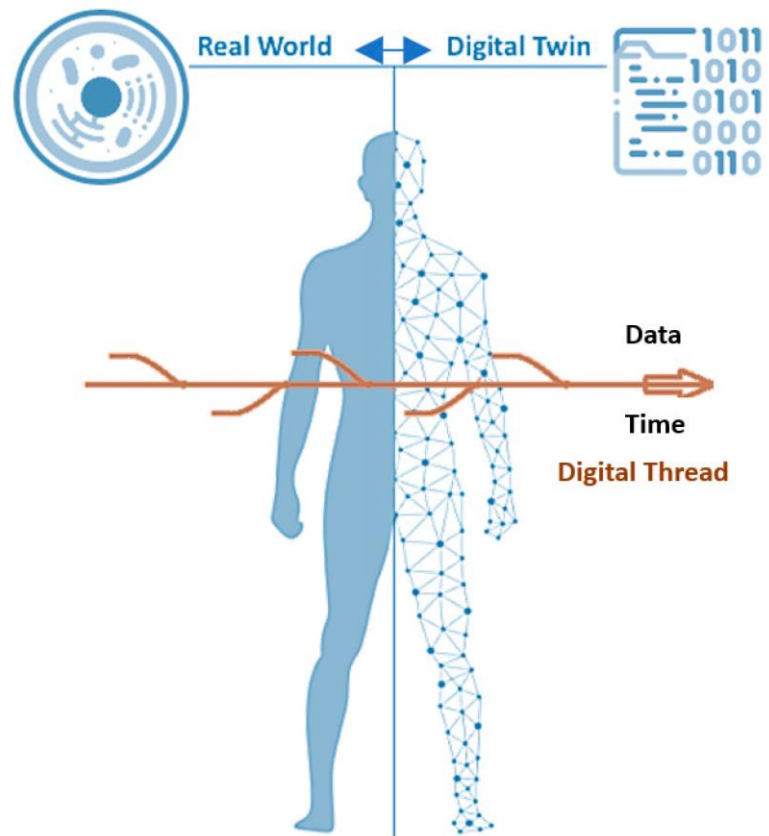
# Placebo

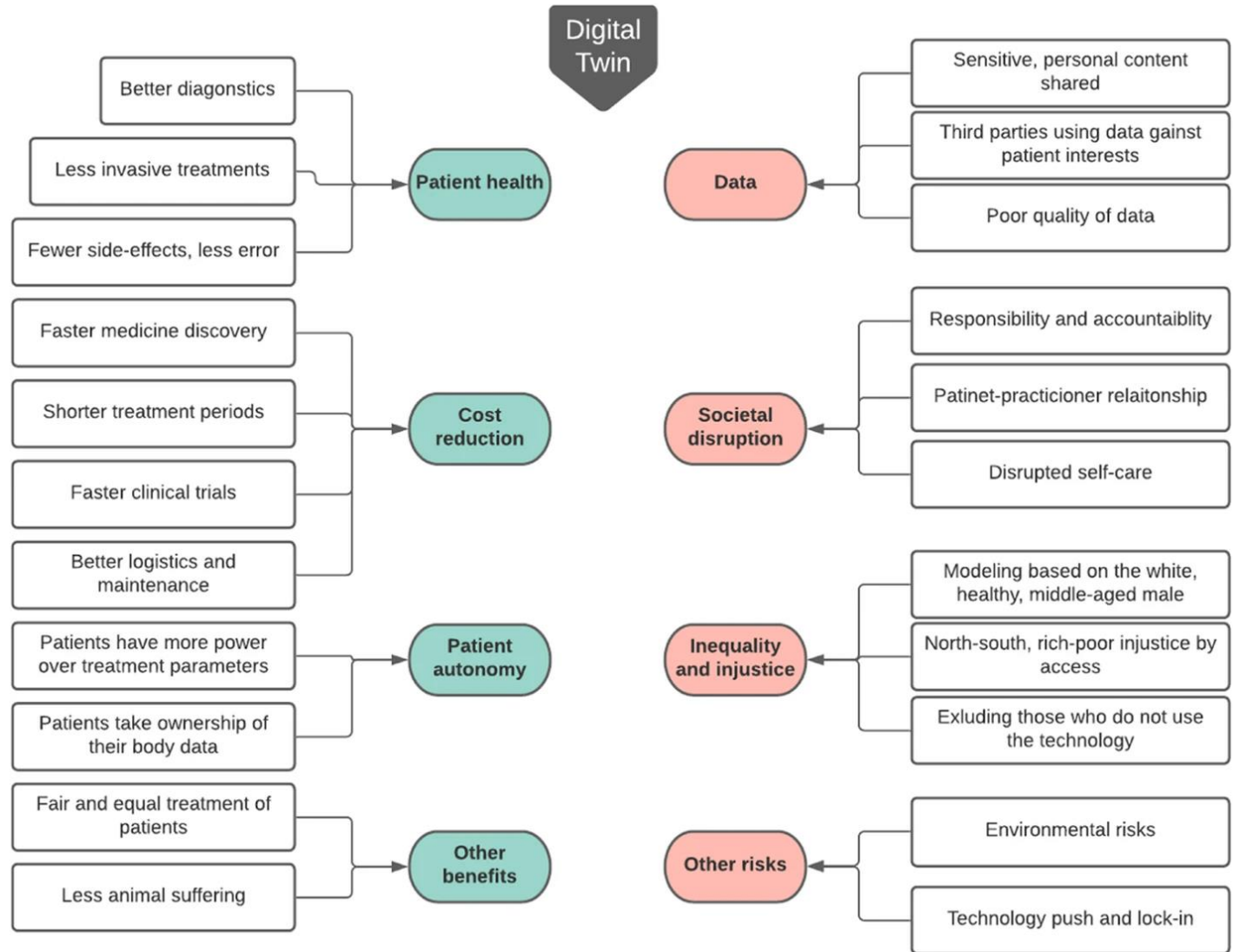


## A hypothetical N of 1 trial for pain control

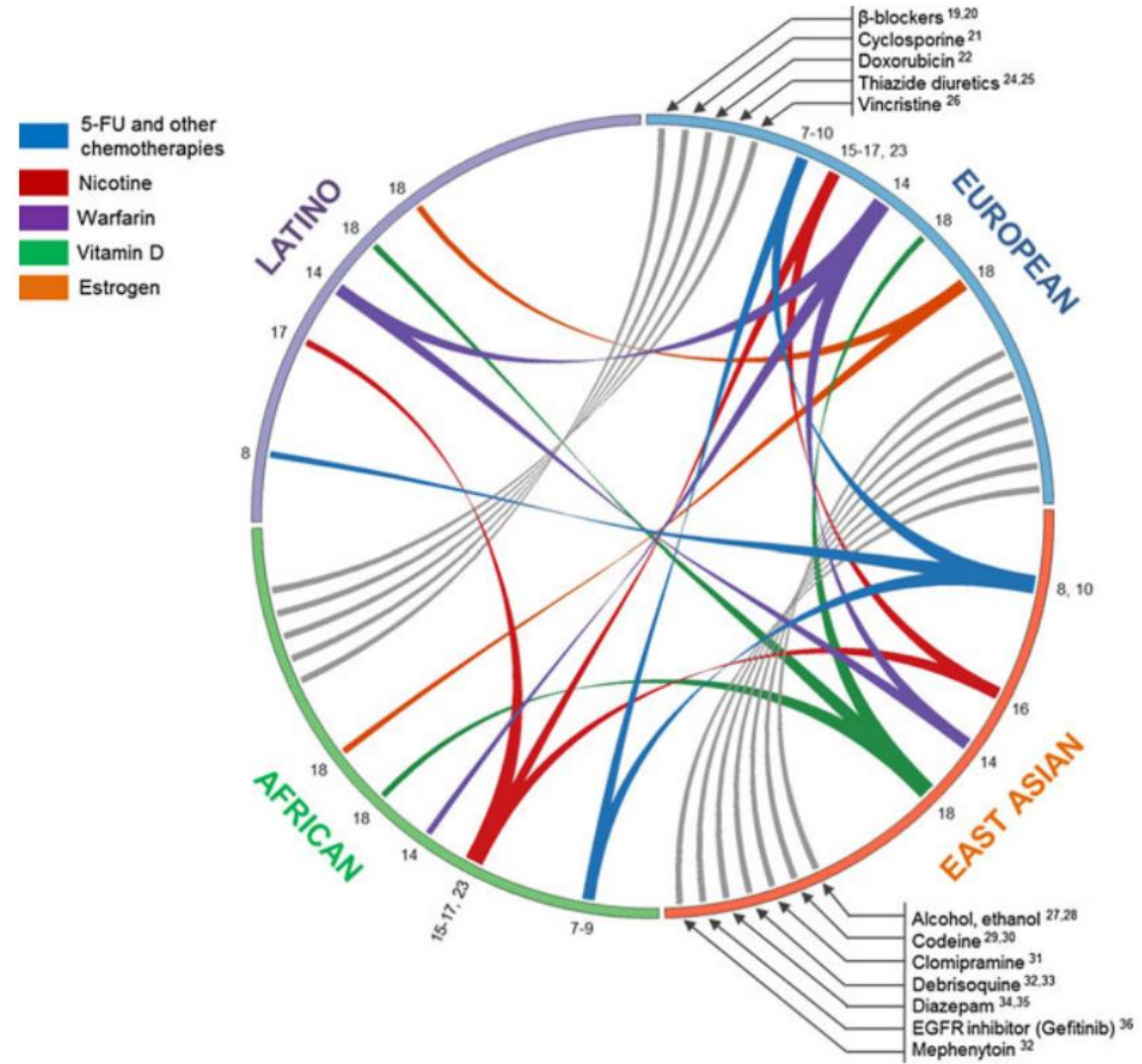


# Koncept digitálního dvojčete









# Biopredikce a biomarkery kriminálního chování?

