

## פרופ' שמעון גליק

### ניסויים רפואיים בבני אדם

#### הדחף לבצע מחקר

לנושא הזה ישנם כמה היבטים מרתקים למדי. ההיבטים האתיים של ניסויים בבני אדם הם מאלפים לא רק בקשר לנושא כשלעצמו, אלא גם בגלל ההשלכות הרבות להיבטים שונים של מדע רפואה והתנהגות של בני אדם. לאופטימיים שבינינו ההתפתחויות בשטח מוכיחות שחל שיפור בנורמות המוסריות במשך מחצית המאה האחרונה. אבל גם הפסימיים שבינינו יכולים למצוא תמיכה להשקפתם ע"י ההוכחות שהתכונות הרעות שבטבע האנושי נשארו ללא שינוי; וללא נזהלים ברורים המווסתים מחקר, ניתן לצפות שהפרות מוסריות גסות ימשיכו להתרחש. הדחף לבצע מחקר הוא כה חזק שקל מאוד להצדיק התנהגות בלתי מוסרית.

#### מנירנברג עד הלסינקי

היו מספר ניסיונות לווסת ניסויים בבני אדם עוד מלפני מלחמת העולם השנייה. אבל מבחינה מעשית הנוהלים העיקריים המקובלים כיום בשטח ניסויים בבני אדם נבעו מהגילויים על הניסויים הרפואיים של הנאצים ומשפט נירנברג. במהלך המשפט התברר שלא היה נוהל בינלאומי מוכר בנדון. העדר נוהל גרם למבוכה מסויימת בין השופטים מכיוון שהרופאים הנאצים נשפטו כביכול על הפרת נוהל שטרם סוכם. אבל השופטים בנירנברג התבססו על המוסר הטבעי או כפי שהם התבטאו, "העקרונות של חוקי האומות כפי שהם מתבטאים מההתנהגות המקובלת בין אנשים מתורבתים, מחוקי האנושיות ומצווי המצפון הציבוריים". ז.א. עקרונות הנוהלים נחשבו כמובנים מאליהם לכל חברה מתוקנת. למרות עובדה זו הפרות של הנוהלים שהיו כביכול אוניברסליים ולא מוטלים בספק התרחשו יום באתם מדינות שניציגיהם תפקדו כשופטים במשפט הזה.

הקוד האתי של נירנברג הוחלף למעשה ע"י הצהרת הלסינקי ב-1964. ישנם כמה הבדלים בין שני הקודים ואזכיר רק שניים: הצהרת הלסינקי מתייחסת בצורה שונה לניסויים עם מטרה טיפולית למטופל, נשוא המחקר, לבין ניסויים ללא כוונה תרפויטית. הצהרת הלסינקי גם מאפשרת, בתנאים מסויימים, ניסויים בילדים ומבוגרים בלתי-כשירים, כו בזמן שקוד נירנברג היה יותר מחמיר בהגבלותיו. מאז עברה הצהרת הלסינקי כמה שינויים אבל בסה"כ היא די מקובלת כיום. ברוב המדינות המערביות מעבירים כיום כל

הצעה לניסוי בכני אדם לביקורת מוקדמת בוועדה מוסדית. קשה אולי לצעירים במקצוע לדמיין את המצב לפני קיום ועדות הלסינקי מוסדיות, אבל חשוב להכיר את ההתפתחויות ההיסטוריות.

בעולם האקדמי בארה"ב ובאנגליה כשהוצעו הקודים האלו לראשונה, התעלמו מהם, התקיפו אותם והתנגדו להם. עד היום ההסתדרות הרפואית העולמית שחיברה את הצהרת הלסינקי מדברת על העברת הפרוטוקולים הניסיוניים ל"ועדה מיוחדת עצמאית לשיקול, הערות והנחיות", אבל אין איזכור של אפשרות לאישור או דחייה. ב-1967, כמה שנים לאחר ביסוס הצהרת הלסינקי, אמר פרופ' וולש מקדרמוט<sup>1</sup>, אז יו"ר הסקציה הרפואית של האקדמיה למדע בניו יורק, שבשטח המחקר הקליני החברה נאלצת לפעמים להוציא שפיטה שרירותית נגד יחידים לטובת החברה. דרך אגב עמדה זו היא זהה לזו של ההגנה במשפטי הרופאים הנאצים. פרופ' מקדרמוט התייחס לעקרונות של הצהרת הלסינקי כ"צביעות" וסבר שהבסיס ההגיוני היחיד למחקר רפואי בבני אדם איננו דרך נוהלים, אלא ע"י אמון בחוקר מצד החולים.

### אתיקה ומחקר קליני

ביוני 1966 פירסם פרופ' ביצ'ר, פרופסור להרדמה באוניברסיטת הרברד, מאמר קלאסי על אתיקה ומחקר קליני<sup>2</sup>. הוא ציטט 22 מאמרים בכתבי עת רפואיים יוקרתיים, שלדעתו הדגימו הפרעה לזכויות החולים ע"י חוקרים מפורסמים.

פרופסור ביצ'ר היה חבר מכובד באקדמיה המחקרית האמריקאית הממסדית ומאמרו הופיע בכתב העת היוקרתי *New England Journal of Medicine*. הוא החליט לפרסם את מאמרו לאור התגובות של הכחשה ועוינות לנסיבותיו הקודמים להציג את הנתונים. כשהרצה בנושא בסימפוזיון "בעיות וסיבוכים של מחקר קליני", כמה שנים לפני פרסום מאמרו, הותקף בצורה בוטה בידי עמיתיו, כולל חברי סגל של מוסדו-הוא. התגובה היתה חריפה עד כדי כך שמבקרו זימנו מסיבת עיתונאים בה התבטא פרופ' טומס צ'למס (לאחר מכן דיקן הפקולטה לרפואה ע"ש הר סיני) שהאשמות של ביצ'ר היו "הגזמות גסות וחסרות אחריות". כמוכן שביצ'ר צדק. תגובה צוננת יותר קיבל ד"ר פפוורט, כירורג יהודי אנגלי לא-ממסדי, שפירסם ב-1968 ספר בשם "שפני נסיון אנושיים"<sup>3</sup> בו הוא תיאר הפרעות מוסריות בכ-

1. McDermott, W. "Opening Comments" *Ann. Int. Med* 62, supp 6 (1967):39-42.
2. Beecher, H.K., "Ethics and Clinical Research," *N Eng J Med* 274 (1966): 135-60.
3. Pappworth, M.H., *Human Guinea Pigs, Experimentation on Man* (Boston: Beacon Press, 1968).

500 מחקרים שפורסמו ע"י חוקרים בארה"ב, אנגליה, קנדה, אוסטרליה ודנמרק בין היתר. המחקרים כללו ילדים, תינוקות, נשים בהריון, מפגרים, חולי נפש, אסירים, חולים טרמינליים, זקנים, מטופלים הנחשבים דמוי אסירים – דהיינו סטודנטים וטכנאים, וגם חולים רגילים שציפו לטיפול במחלותיהם.

במקרים רבים גרמו החוקרים לתחלואה או כאב וסבל לאנשים שלא יכלו להפיק שום תועלת מהניסויים, לפעמים ללא הסכמה מדעת ולפעמים בלי הסכמה בכלל. לפפורט היו קשיים רבים למצוא מו"ל לספרו. הוא היה חשוף לאיומים וצילצולי טלפון שיעצו לו לא לפרסם את ממצאיו. לאחר פירסום ספרו הוא היה מנודה ע"י רבים מעמיתיו משום שכביכול כיבס בפרהסיה את "הכביסה המלוכלכת" – התנהגות לא מקובלת במסד הרפואי האנגלי, במיוחד כשהמדווח היה יהודי.

### השינוי הדרמטי

מה גרם לשינוי הדרמטי בשינוי בהתנהגות במסד המחקרי? הוא בודאי לא נגרם על ידי תנועת החזרה בתשובה. ללא ספק הקטליזטור העיקרי היו הנהולים של הממשל הפדרלי בקשר למחקר. הם התנו קבלת מענקי מחקר פדרליים באישור מוקדם של המחקר על ידי ועדת ביקורת מוסדית. מה גרם לשינויים אלו ולמה החליט הממשל הפדרלי על חשיבות גישה חדשה זו? דומני שהיתה זאת תוצאה של שינויים חברתיים שפקדו את ארה"ב בשנות ה-60. תנועות מחאה בקשר למלחמת ויטנאם וזכויות האזרח נתנו דחיפה משמעותית לזכויות האדם. ההשלכות של שימת הדגש על זכויות האזרח הגיעו עד לקבוצה שהיא מבין היותר מדוכאים ומקופחים בחברה – החולים. בו זמנית התמעט והלך האמון במדע ומחקר, בחלקו בגלל האיום של מלחמה גרעינית – שנגרם במידה רבה על ידי מדע בלתי מבוקר.

כד בכד התרחשו פריחה ושגשוג בשטח הביואתיקה והכניסה לתוכה של עורכי דין, פילוסופים, אנשי דת ואחרים מחוץ לשטח הרפואה והמחקר. בנוסף התגבר הלחץ מצד הציבור, במיוחד לאחר אירועים של שעורריות מוסריות שהופיעו באמצעי התקשורת. במקרה מפורסם אחד הזריקו חוקרים ממכון סלון-קטרינג תאי סרטן לחולים בלתי-כשירים בבי"ח יהודי למחלות כרוניות בברוקלין. מחקר מפורסם אחר התרחש במוסד וילבורוק לילדים מפגרים, בו הזריקו ילדים עם נסיוב מחולים הסובלים מדלקת נגיפית של הכבד. שעורריות מפורסמת אחרת היתה זו של העיירה טוסקיגי בה חולים כושיים בעגבת לא קבלו טיפול במחלתם, וזאת כחלק ממחקר שבדק את המהלך הטבעי של המחלה. הטרגדיה של התרופה תלידומיד גם תרמה את

חלקה לקבלת הצהרת הלסינקי בציבוריות המחקר לאחר שמינהל האוכל והתרופות הפדרלי הציע נוהלים יותר קפדניים על תרופות נסוייות.

בו זמנית התפתחה איריה ציבורית חשדנית כלפי המחקר הרפואי שהודגמה בצורה הכי חריפה אולי ע"י הסרט של ה-BBC שנקרא: "דוקטור, האם אתה עושה פעולה זו לטובתי, או האם אני עושה זאת לטובתך?".

### האמת ההיסטורית

כמי שהשתלם בכמה מרכזים אקדמיים אמריקאים בשנות ה-50 וה-60, אני יכול להעיד שההפרעות בזכויות החולים שעליהם דיווחו ביצ'ר ופפורט לא היו תופעות יוצאות דופן. הנורמה המקובלת היתה להשתמש בחולים בבתי חולים ציבוריים או במחלקות ציבוריות (ואני מדגיש ציבוריים – דהיינו מיעוט יכולת כלכלית – ולא חולים פרטיים) לצורך מחקרים ללא רלבנטיות לטיפול בהם, וללא קבלת הסכמה מדעת. בחלק מהעבודות היו החולים חשופים לאי-נעימות ולעיתים קרובות גם לסיכון מסויים. מה שמפריע במיוחד הוא שכמעט אף אחד, כולל אנכי, לא העלה תהיות בקשר להתנהגות זו. הדחף לבצע מחקר, הסקרנות לחקור והצורך לפרסם היו כנראה מספיק חזקים כדי לדכא רגשות מחאה שהיו צפויים לעלות ברופאים מוסריים בטבעם. נדמה לי שניתן להפיק לקחים חשובים מתופעות אלו וחינוכי ביותר שלא להכחיש או לטשטש את חומרת ההפרות ואת שכחותן – שהיו הכלל ולא היוצאים מן הכלל באותה תקופה.

מה בקשר למדינת ישראל? רק ב-1980 חייבה מדינת ישראל פיקוח על מחקר בכני אדם ע"י ועדות אתיות. לפני 1980 היו כמה בתי חולים שבהם תיפקדו ועדות כאלה, בעיקר כדי לספק את הדרישות של קרנות מחו"ל. כדי לקבל מענק מ-NIH היתה חובה שההצעת מחקר תקבל אישור ועדה אתית.

ניתן להסביר את הפיגור של מדינת ישראל מאחורי ארה"ב. גם בשטחים רבים אחרים קיים פיגור של 5-10 שנים בין מה שמתרחש בארה"ב עד שההתקדמות תגיע לארץ. אבל לא פחות חשוב, הפטרנליזם והסמכותיות בישראל ככלל, וברפואה הישראלית בפרט, לא עודדו איריה בה הושם דגש על זכויות האזרח או החולה. בישראל גם לא היתה תנועה חזקה לזכויות האזרח, לא היו מחאות דמוי אלו שהתלוו למלחמת ויאטנם, בכדי ליצור איריה מקבילה לזו שהתפתחה בארה"ב.

## המצב בארץ

אולם ב-1980 הוציא מנכ"ל משרד הבריאות נוהלים לפיקוח על ניסויים בבני אדם. נוהלים אלו אסרו ניסויים בבני אדם ללא אישור מיוחד של מנכ"ל משרד הבריאות. הנוהלים חייבו אישור המחקר ע"י ועדה מוסדית וביצועו לפי כללי הצהרת הלסינקי. הצהרת הלסינקי עצמה מופיעה כנספח לנוהלי משרד הבריאות. הרכב הוועדות המוסדיות הוכתב ע"י משרד הבריאות ובמקורו הוא כלל 5 רופאים מומחים שהתמנו על ידי מנהל ביה"ח ולפחות מומחה אחד ברפואה פנימית. בתיקונים לנוהלים המקוריים הוסיפו גם נציגות הציבור בוועדות ביקורת מוסדיות.

בנוסף, קיימת ועדה לאומית לניסויים בבני אדם, הנושאת בשם ועדת הלסינקי העליונה שמתמנה ע"י מנכ"ל משרד הבריאות. בד"כ פונים אל הוועדה בקשר לניסויים בהם מעורב הצופן הגנטי האנושי, בקשר לניסויים בהפריה מלאכותית ובקשר לכל נושא אחר בו המנכ"ל קובע שיש צורך להגיע לדיון במישור הלאומי.

כל ועדה מוסדית היא סוכרנית ולפי מיטב ידיעתי לא התקיימה אף פעם בדיקה שיטתית של הוועדות המוסדיות בכדי לבדוק את תפקודן. הפעילות של ועדת הלסינקי העליונה תלויה במנכ"ל המסויים. היו מנכ"לים שהפעילו את הוועדה לעיתים קרובות ואחרים שכמעט לא זימנו פגישות כלל. בתקופת כהונתו של המנכ"ל הנוכחי הופעלה שוב הוועדה, בעיקר כדי לדון בנושאים חדשים ובעיתיים כמו מכירת איברים להשתלות.

מאחר שברוב המדינות המערביות יש כיום נוהלים ברורים המווסתים נסויים בבני אדם, האם הכל בסדר? האם אפשר לנוח על זרי הדפנה? מה הם הנושאים העומדים בפנינו היום?

## הכפר הגלובלי

אחד הנושאים שהטרידו את מצפונם של אנשי ביואתיקה הוא ניהול של מחקר במדינה אחת ע"י חוקרים ממדינה אחרת. פיתוי חזק, כמעט בלתי ניתן לשליטה, ניצב בפני חוקרים המתקשים להתמודד עם הנוהלים בארצם, אשר מגבילים אותם בחיפושיהם אחר שותפים בינלאומיים, כדי לאפשר להם לבצע מחקריהם במדינות בהן קיים חופש גדול יותר. מפתות במיוחד הן מדינות העולם השלישי, בהן כמעט ואין נוהלים (ואפילו אם הם קיימים ניתן לעקוף אותם בקלות), בהן יש תחלואה רבה, ובהן האוכלוסיה איננה משכילה. ברור, אי לכך, שניתן ביתר קלות להפר עקרונות האתיקה בתנאים אלה. ואכן בשנים הראשונות של מחקר ופיתוח תרופות היו בעיות רציניות כתוצאה מהפרת הזכויות של אוכלוסיות מקופחות בעולם השלישי,

והחוקרים לא נדרשו לתת דין וחשבון. דוגמא בעייתית במיוחד היה השימוש באינבו<sup>4</sup> בהם נחקרו גוללות למניעת הריון בעולם השלישי.

עם השיפור שהתרחש בנורמות של מחקר רפואי בכני אדם כמערכ, נשאלו גם שאלות נוקבות בקשר לנוהלים הדרושים לביצוע מחקר בינלאומי בעולם השלישי. למשל מה המשמעות של הסכמה מדעת בטנזניה. היתה תקופת מעבר מענינת שבה נעשה נסיון לתת לגיטימציה לגישת הסכמה מדעת פחות מקפידה בעולם השלישי בגלל שונות תרבותית. נשמעה אפילו טענה שהכנסת סטנדרט מערבי של הסכמה מדעת בעולם השלישי מהווה "אימפריאליזם תרבותי". בעקבות נושאים אלו התקיים כנס מטעם CIOMS (Council of International Organizations of Medical Science) שהוציא נוהלים על מחקר רפואי בין-לאומי – בין-תרבותי. מצד אחד הוכנסה הכרה מפורשת בהבדלי תרבות, אבל בכל זאת הקפידו הנוהלים על אוניברסליות של כבוד האדם היחיד והגנה מפני ניצול של העניים והאנאלפכתיים בעולם השלישי.

בין התנאים של הנוהל הוכנסה למשל החובה שאוכלוסית המדינה המשתתפת במחקר תפיק תועלת ממנו. לעיתים קרובות, תרופה שפותחה בעולם השלישי יקרה מדי לשימוש באותה מדינה, ואותה אוכלוסיה שבה בוצעו הניסויים לא יכולה להפיק תועלת מתרופה זו. הנוהלים החדשים נראים לכאורה כגישה נבונה ואחראית יותר לפתרון הבעיה.

לאחרונה התפתח ויכוח ציבורי מאוד חריף בקשר לאתיקה של מחקרים בטיפול ב-AIDS, בה השתמשו בקבוצת ביקורת שקיבלה אינבו<sup>4</sup>.

אחד השטחים שטרם קיבל מספיק תשומת לב הוא התפקוד של ועדות הביקורת המוסדיות. הנתונים בארה"ב מצביעים על שונות משמעותית בין התפקוד של הוועדות המוסדיות השונות. מחקרים שיאושרו על ידי ועדה אחת עשויים להדחות ע"י ועדה מוסדית אחרת. קיימים מעט נתונים הבודקים את איכות העבודה של הוועדות. הוועדות עצמן גם לא מתיחסות מעבר לביקורת ואישור עבודות פרטניות. בד"כ הן אינן עוקבות אחר מהלך המחקר כדי לוודא אם הביצוע מתאים להצעה. יש מעט מאוד פיקוח על הביצוע בשטח. יכול להיות שאין צורך בפיקוח כזה ופיקוח עלול אפילו להזיק, אבל כרגע אין מספיק נתונים שעליהם ניתן לבסס הנחה זו.

## בעיות פתוחות

מה איכות ההסכמה מדעת שכביכול מתקבלת במקרים קליניים רחבי היקף? קיימים נתונים המצביעים על כך שחולים שהיו כביכול מודעים לכך שהם משתתפים בניסוי רפואי, האמינו שקיבלו טיפול סטנדרטי. אינני בטוח שניתן לקבל הסכמה מדעת אמיתית בניסויים בטיפול במצבים חריפים כמו בהתקפי לב. כשהחולה טרוד בכאב, פחד וסבל האם הוא באמת מסוגל להחליט בצורה חפשית על השתתפותו בניסוי?

שטח בעייתי נוסף הוא זה של ניסויים קליניים בחסות של חברת תרופות. בסקירת הספר *Ethical Issues in Drug Testing, Approval and Pricing - The Clot-dissolving Drugs*, מאת ברוך ברודי, כותב הסוקר<sup>5</sup>:

"זה ברור שחלק מהניסויים הפרו את העקרונות הבסיסיים של אתיקת מחקר, ושכין 261 עד 497 חולים נפטרו כתוצאה מהפרות אלו. חלק מהתמותה התרחשה, לפחות חלקית, בגלל שלחוקרים ולחברות התרופות היו אינטרסים כלכליים בתוצאות המחקרים. לא ניתן לסגור על הפרות אלו, כי הן לא בוצעו בשנות ה-30 או ה-60 כשהבנה של כללי האתיקה של מחקר הומני טרם פותחה כראוי, אלא בשנות ה-80 שאז כבר לא ניתן היה לקבל התנהגות כזאת".

עוד נושא שממשיך להדאיג הוא הניסויים בילדים, בחולים בלתי-כשירים וכדומה. מצד אחד אנשים אלה לא מסוגלים לתת הסכמה מדעת, אבל מצד שני אולי ייגרם נזק לקבוצות אלו אם לא ניתן יהיה לבצע מחקר שעשוי לגלות מידע שיעזור לטפל במחלות ספציפיות שלהן. באיזו מידה מותר לאפוטרופוס להסכים לטיפול נסיוני במי שנתון לאחריותו, כפי שהוא יכול להסכים לטיפול סטנדרטי בו-עצמו?

אלה הם רק חלק מהנושאים שבהם דרושה התמודדות בסוגיית הניסויים בבני אדם.

## אופטימיות זהירה

אם לסכם את שיקוליי לאופטימיות, אני מתרשם שהרבה מאמרים עדכניים מצביעים על כך שחוקרים מתייחסים היום בצורה יותר רצינית לשאלות המוסריות של ניסויים הומניים. לעיתים קרובות אנו מוצאים שחוקרים בתחילת תכנון המחקר, מקדישים לא פחות תשומת לב להיבטים אתיים מאשר להיבטים מדעיים טהורים. למשל בפרוייקט הגנום האנושי

5. Brody, B. A. *Ethical Issues in Drug Testing, Approval and Pricing: The Clot-dissolving Drugs*. N.Y. and Oxford: Oxford University Press, 1995.

מוקדש אחוז קבוע של התקציב להיבטים אתיים של התכנית. יש לשבח את הערנות המוגברת להיבטים האתיים.

הצד הפסימי שלי ממשך לשים לב לסימנים כי אותן הנטיות שגרמו בעבר להפרות האתיות, עדיין לא נעלמו. מדי פעם אנו מוצאים מאמרים שמנסים להגן על האירועים המצערים של שנות ה-50 וה-60. מחקרים סוציולוגיים על עמדות של חוקרים מגלה שחלק ניכר מהם היה מוכן להפר בבידור את אמנת הלסינקי, אם לא היו קיימים מעצורים חיצוניים. גילויי שחיתויות מחקר שהתגלו בזמן האחרון, למרות השוני שלהם מהפרות בזכויות הנשואים של הניסויים, הם למעשה ביטוי של שחיתות פוטנציאלית במירוץ לקידום אקדמי ומדעי.

המדאיג ביותר בקשר לשחיתות במחקר אינו המספר הרב של מקרים, כי אכן מספרם לא רב, אלא מצבם של ה-whistle-blowers, אלה שמתריעים על השחיתויות. כמעט תמיד הם סבלו באופן רציני מידי עמיתיהם ומידי הממסד האקדמי, בדומה לגורל של פפורט וביצ'ר בזמנם.

### החינוך לאתיקה במורשת ישראל

חכמי ישראל הבינו בעיות אלו, והיתה להם תבונה עמוקה ורגישות להשפעת שוחד וניגוד אינטרסים. הם הגדירו את מושג השוחד בקפדנות מרשימה וברגישות עמוקה לאפשרות הקלה ביותר של ניגוד אינטרסים והשפעתה על התהליך השיפוטי. שיקולים אלו תקפים, כמובן, לא פחות גם לגבי אנשים שהחלטותיהם משפיעות על חיים ומוות.

ברצוני לסיים בצייטוט מהרמב"ם שהנחיותיו החינוכיות נשאות רלבנטיות גם בעידן המודרני. לאחר שהוא משבח את מחקר מדעי הטבע ואפילו רואה בעיסוק זה מצווה, הוא מצהיר שלא יעסוק אדם במחקר מדעי "אלא מי שנתמלא כרסו לחם ובשר. ולחם ובשר הוא לידע האסור והמותר וכיוצא בהן משאר המצוות" בתרגום לשפה מודרנית אפשר לפרש את דברי הרמב"ם כהצהרה שהתפתחות של סטנדרטים מוסריים וטיפוח של התנהגות מוסרית ע"י המדען חייבת לקבל העדפה, בזמן ובחשיבות, על הכשרה מדעית.

עצה חכמה זו היא רלבנטית היום לא פחות משבעבר.

מקור: אסיא סג-סד, עמ' 66-73, 1998