

**ETIČKI PRISTUP ZNANSTVENIM ISTRAŽIVANJIMA
U KOJIMA SE KORISTE POHRANJENI BIOLOŠKI MATERIJALI
PACIJENATA I NJIHOVI MEDICINSKI PODATCI**

**ETHICS OF SCIENTIFIC RESEARCH
USING PATIENTS' ARCHIVED BIOLOGICAL MATERIAL AND THEIR MEDICAL DATA**

ANA BOROVEČKI, VLASTA BRADAMANTE, DUBRAVKA ŠIMONVIĆ, SANJA BABIĆ-BOSANAC*

Deskriptori: Etika u istraživanjima; Biomedicinska istraživanja – etika, zakonodavstvo; Informiran pristanak – etika, zakonodavstvo; Medicinska dokumentacija; Istraživačka etička povjerenstva

Sažetak. Suglasnost ispitanika za sudjelovanje u medicinskim istraživanjima standard je zaštite svih sudionika u biomedicinskim istraživanjima koji je potvrđen i u međunarodnim dokumentima vezanim uz područje istraživanja na ljudima i u hrvatskom zakonodavstvu. Neka pitanja međutim ostaju otvorena. Jedno od njih, s kojim se susreću brojna etička povjerenstva u svijetu i Republici Hrvatskoj, jest i je li potrebno tražiti suglasnost pacijenata kod istraživanja u kojima se rabe pohranjeni biološki materijali pacijenata i njihovi medicinski podatci dobiveni tijekom dijagnostičkih i/ili terapijskih zahvata. U radu je dan pregled hrvatskih i međunarodnih pravnih dokumenata i smjernica te znanstvenih istraživanja koja se bave ovim pitanjem. Budući da za sada ne postoji zakonska regulativa u Hrvatskoj vezana uz ovaj tip istraživanja, autori ovog rada daju preporuke za istraživače i etička povjerenstva kako postupati u takvim slučajevima. Njihovo prihvaćanje olakšalo bi znanstvena istraživanja i međunarodnu suradnju hrvatskih znanstvenih institucija.

Descriptors: Ethics, research; Biomedical research – ethics, legislation and jurisprudence; Informed consent – ethics, legislation and jurisprudence; Medical records; Ethics committees, research

Summary. Informed consent represents the standard for adequate protection of all participants in biomedical research. This standard is affirmed in international legal documents concerning biomedical research, as well as in Croatian legislation. However, some questions regarding informed consent remain open. One of such questions that research ethics committees around the world and in the Republic of Croatia often deal with, is the question of whether to obtain informed consent for the research on archived material or previously collected research data taken from the patients during diagnostic or therapeutic procedures. This contribution provides an overview of both Croatian and international legal documents and guidelines that deal with this issue, together with an overview of the literature concerning this issue. Since in the Republic of Croatia there are no regulations regarding this type of research, the authors of this contribution are presenting conduct guidelines for researchers and ethics committees in such cases. The implementation of the proposed guidelines would facilitate scientific research and international cooperation for Croatian scientific institutions.

Liječ Vjesn 2011;133:133–139

Kada govorimo o etici u biomedicinskim, znanstvenim i kliničkim istraživanjima koja se provode na ljudima u Hrvatskoj i svijetu, tri se standarda smatraju osnovom za njihovu provedbu: dobar plan i jasno opravdan cilj istraživanja (u znanstvenom i etičkom pogledu), zaštita sudionika i njegova identiteta u istraživanjima i promicanje etičkog ponašanja istraživača, s obzirom na međunarodne deklaracije i konvencije o ispitivanjima na ljudima. Spomenuti standardi dio su brojnih međunarodnih dokumenata i smjernica, a neki su i dio hrvatskih propisa. Poznato je također da se znanstvena istraživanja u bolničkim ustanovama ne provode samo na zdravim ispitanicima ili pacijentima nego i na pohranjenim biološkim materijalima pacijenata i njihovim medicinskim podacima. Etički pristup uporabi pohranjenih bioloških materijala i medicinskih podataka različit je u zakonodavstvima pojedinih zemalja Europske Unije, a nije reguliran ni na razini Europske Unije. Slično je u Republici Hrvatskoj, tj. nema zakona koji bi se izrijekom bavili reguliranjem znanstvenih istraživanja na pohranjenim biološkim materijalima pacijenata i njihovim medicinskim podacima. Sto-

ga autori ovog rada smatraju važnim prikazati međunarodne smjernice i iskustva na području znanstvenih istraživanja toga tipa, te spomenuti hrvatske zakone koji uređuju prava pacijenata o njihovu sudjelovanju na području dijagnostike, terapije i znanosti. Također autori smatraju da će ovim člankom potaknuti odgovorne institucije u Hrvatskoj (npr. Hrvatsku liječničku komoru, Hrvatski liječnički zbor, Ministarstvo zdravstva RH) da donesu nove suvremene preporuke o znanstvenim istraživanjima na pohranjenim biološkim materijalima pacijenata i njihovim medicinskim podacima, koji

* Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (doc. dr. sc. Ana Borovečki, dr. med.; doc. dr. sc. Sanja Babić-Bosanac, dipl. iur.), Katedra za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (prof. dr. sc. Vlasta Bradamante, dr. med.), Odjel za međunarodne organizacije i ljudska prava, Ministarstvo vanjskih poslova i europskih integracija Republike Hrvatske (dr. sc. Dubravka Šimonović, dipl. iur.),

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. A. Borovečki, Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Rockefellerova 4, 10000 Zagreb

Primljeno 5. ožujka 2010., prihvaćeno 17. siječnja 2011.

bi zajedno s prihvaćenim dokumentima o etičnosti znanstvenih i kliničkih istraživanja na ljudima osigurali što kvalitetniji etički pristup istraživanjima te vrste. Klinička istraživanja i uporaba biološkog materijala i podataka skupljenih u tim istraživanjima nisu predmet ovog rada.

Suglasnost ispitanika/pacijenata za sudjelovanje u istraživanju

U osnovu zaštite ispitanika u istraživanju spada i pravilno dobivena dobrovoljna suglasnost za sudjelovanje u istraživanju.^{1,2} Suglasnost ispitanika/pacijenata odabranih prema strogim kriterijima relativno je lako dobiti za istraživanja koja će se tek provesti, jer su u takvim pomno planiranim istraživanjima ispitanici unaprijed upoznati s ciljevima istraživanja i zahtjevima istraživača. Prema Tomu Beauchampu i Jamesu Childressu informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju (engl. *informed consent*) jest proces koji se sastoji od sedam elemenata svrstanih u tri skupine.³ (Napomena. Autori smatraju da je termin *informirani pristanak* nespretan prijevod engleskih riječi na hrvatski jezik. Naziv informirani pristanak za informaciju u pisanom obliku koja se prije dijagnostičkog/terapijskog zahvata uručuje pacijentu na potpis službeno je prihvaćen i rabi se u Zakonu o zaštiti prava pacijenata,⁴ Zakonu o lijekovima⁵ te Pravilniku o kliničkim istraživanjima i dobroj kliničkoj praksi.⁶ Nekad predložena inačica Obavijest o istraživanju za ispitanika/pacijenta rabi se sporadično.) Prvu skupinu elemenata čine preduvjeti ili elementi praga. Onaj koji daje suglasnost za istraživanje (ispitanik) mora imati poslovnu sposobnost odlučivanja (posebna pravila vrijede za istraživanja na maloljetnim osobama ili osobama kojima je oduzeta poslovna sposobnost odlučivanja), tj. mora razumjeti o čemu se radi i mora biti sposoban dati svoju privolu o prihvaćanju određenoga dijagnostičkog i/ili terapijskog zahvata.^{7,8} Suglasnost za sudjelovanje u istraživanju treba dati dobrovoljno, tj. bez prisiljavanja. Ispitanik koji sudjeluje u istraživanju ne smije ni na koji način biti prisiljen (silom, novčanim ponudama) na sudjelovanje u istraživanju i ne smije biti lišen slobode (zatvorenik). Drugu skupinu elemenata važnih za davanje suglasnosti za sudjelovanje u istraživanju prema Beauchampu i Childressu čine informacijski elementi. Ti elementi objašnjavaju sam proces prijenosa informacija. Tako se osobi od koje se traži suglasnost za sudjelovanje u istraživanju trebaju objasniti svi relevantni podatci potrebni za donošenje odluke kako bi ona razumjela o čemu odlučuje.

Uzimanje suglasnosti jest proces razmjene podataka, u kojem istraživač budućem ispitaniku razumljivim jezikom objašnjava o kakvu se istraživanju radi i koje su moguće prednosti istraživanja za njega osobno, za određenu skupinu bolesnika ili za društvo uopće. Moraju se spomenuti i nedostaci takvog ispitivanja, kao što su nelagoda, bolni postupci kojima će osoba u ispitivanju biti izložena, fizički napor, mogući neuspjeh određenog liječenja, mogućnost da će biti na placebo, tj. bez ikakvog liječenja i slično. Osim usmenog puta detaljnu informaciju o istraživanju buduću ispitanik mora dobiti i u pisanom obliku. Informacija u pisanom obliku mora sadržavati i izjavu istraživača o potpunoj zaštiti podataka u smislu pristupa neovlaštenih osoba (tko i kako ima pristup podatcima i za što će biti upotrijebljeni) i identiteta ispitanika. Treću skupinu elemenata važnih za davanje suglasnosti za sudjelovanje u istraživanju čine elementi pristanka. Tek kada je dana kompletna obavijest o istraživanju i kada su zadovoljeni elementi praga i elementi informacija, osoba donosi konačnu odluku o sudjelovanju u istraživanju.

Prema osobnoj volji ona odlučuje želi li ili ne želi sudjelovati u određenom istraživanju. Ako je odluka pozitivna, ispitanik će to i potvrditi svojim potpisom na informiranom pristanku. Međutim važno je naglasiti da ispitanik može u bilo kojem trenutku prekinuti sudjelovanje u istraživanju i povući svoju suglasnost, čak ako je istraživanje i započelo, što također mora izričkom stajati u informiranom pristanku. Na osnovi priloženih tekstova obavijesti o istraživanju, informiranog pristanka, koji će potpisivati buduću sudionicu istraživanja, detaljnog plana istraživanja i usklađenosti s etičkim kodeksom sveučilišta, pravilnikom o etičkom povjerenstvu medicinskih fakulteta opće bolnice ili klinike etičko povjerenstvo svake pojedinačno navedene ustanove odobrava istraživanje.

Opisani standardi potvrđeni su u međunarodnim dokumentima vezanim uz područje istraživanja na ljudima: Konvencija o ljudskim pravima i biomedicini Vijeća Europe.⁹ Dodatni protokol na Konvenciju o ljudskim pravima i biomedicini o biomedicinskim istraživanjima,¹⁰ Direktiva Europskog parlamenta i Vijeća o kliničkim ispitivanjima 2001/20/EC,¹¹ Helsinška deklaracija Svjetskoga liječničkog udruženja,¹² Smjernice CIMOS-a o etici u kliničkim istraživanjima.¹³ U hrvatskom zakonodavstvu dobivanje suglasnosti od strane obaviještenog ispitanika uređeno je Zakonom o zaštiti prava pacijenata,⁴ Zakonom o lijekovima,⁵ te Pravilnikom o kliničkim istraživanjima i dobroj kliničkoj praksi.⁶

Pohranjeni biološki materijal, medicinski podatci i suglasnost

Poznato je da se znanstvena istraživanja u bolničkim ustanovama ne provode samo na zdravim ispitanicima ili pacijentima nego i na pohranjenim biološkim materijalima pacijenata i njihovim medicinskim podatcima. Biološki materijal pacijenata uzima se radi cilju postavljanja dijagnoze i/ili provođenja terapijskih postupaka, ali i u okviru znanstvenih istraživanja. Dio biološkog materijala, kao što je to slučaj s patohistološkim blokovima mora se pohraniti i čuvati u razdoblju propisanom zakonom i kao takav je neiskorišteni biološki materijal. Neiskorišteni dio nekoga biološkog materijala može se pohraniti i s namjerom da se iskoristi za evaluaciju novih medicinskih postupaka (najčešće dijagnostičkih, npr. uzorci plazme, seruma ili likvora). U svakom slučaju, pohranjeni biološki materijal bez obzira na to iz kojeg je izvora, zahvaljujući tehničkom napretku i usavršavanju laboratorijskih metoda često je izvor novih znanstvenih istraživanja, a i otkrića. Slično je i s pohranjenim medicinskim podatcima rutinski uzetim od pacijenata (osobni anamnestički podatci, zdravstveni podatci o obitelji), koji se često rabe za epidemiološka istraživanja i mogu biti poveznica prema individualnom biološkom materijalu. Logički se nameće pitanje je li za ponovnu uporabu bioloških materijala i podataka u svrhu drugog istraživanja potreban novi informirani pristanak. Pritom se ne smije zaboraviti da je pacijent/ispitanik nakon obavijesti o svrsi uzimanja biološkog uzorka za dijagnostički/terapijski/istraživački postupak svoju suglasnost dao samo za tu namjenu, kao što je u istu svrhu dao i svoje medicinske podatke. Odobriti naknadno npr. genetičko istraživanje na pohranjenome biološkome materijalu bez prethodno uzetog pristanka ispitanika i dobivenog dopuštenja etičkog tijela koje odobrava istraživanje za navedenu svrhu jest etički problem. Stoga članovi etičkih povjerenstava pri raspravi prijedloga za istraživanja na pohranjenim biološkim materijalima i medicinskim podatcima često nailaze na teškoće pri

donošenju odluka o etičkoj ispravnosti predloženog istraživanja.

Što postojeći međunarodni pravni dokumenti i preporuke kažu o uzimanju suglasnosti za istraživanja u kojima se rabe pohranjeni biološki materijali pacijenata i njihovi medicinski podatci?

Pitanjima uzimanja suglasnosti za istraživanja u kojima se rabe pohranjeni biološki materijali pacijenata i njihovi medicinski podatci bavi se niz međunarodnih pravnih dokumenata, koji se međusobno razlikuju po tome jesu li obvezujući ili nisu. Tako dokumenti koji se nazivaju deklaracijama nisu obvezujući za zakonodavstvo države koja ih prihvaća, za razliku od konvencija koje su obvezujuće ako ih je prihvatilo zakonodavno tijelo dotične države. Potpuno isto je i s direktivama Europske Unije, koje su zajednička zakonodavna stečevina Unije, prema kojima njezine članice usklađuju svoje zakonodavstvo.

Ovdje navodimo dokumente koji se bave pitanjima zaštite ljudskih prava u biomedicinskim istraživanjima, uporabe pohranjenoga biološkog materijala u znanstvene svrhe te pitanjima vezanim uz uzimanje suglasnosti za takva istraživanja.

Vijeće Europe je na svojem sastanku u Oviudu 1997. godine nakon rasprave o zaštiti ljudskih prava i dostojanstva ljudskog bića u istraživanjima na području biologije i medicine donijelo poznatu Konvenciju o ljudskim pravima u biomedicini (Oviudska konvencija). U spomenutoj se konvenciji u članku 22. pod naslovom »Raspodaganje uzetim dijelom ljudskog tijela« navodi: »Kad se prilikom nekog zahvata uzme dio ljudskog tijela, on se može pohraniti i upotrijebiti u svrhu drukčiju od one radi koje je uzet jedino kad se to učini u skladu s odgovarajućim postupkom informiranja i davanja pristanka«.⁹ Tu je konvenciju Sabor Republike Hrvatske ratificirao 2003. godine, a njezine su odredbe postale dijelom zakonodavstva Republike Hrvatske.

Vijeće Europe je devet godina poslije, tj. 2006., donijelo Preporuku za istraživanje na biološkome materijalu ljudskog podrijetla,¹⁴ koja nije pravno obvezujući dokument, ali je važna smjernica za nacionalno zakonodavstvo, jer sadržava niz naputaka vezanih uz uzimanje suglasnosti za istraživanja u kojima se rabi arhivski biološki materijal i podatci već upotrijebljeni u prethodnim znanstvenim istraživanjima. Tako se članak 3. bavi problemima definicije bioloških materijala glede mogućnosti njihove identifikacije. Prema članku 3. te preporuke, biološki materijali se s obzirom na mogućnost identifikacije dijele na dvije skupine: A. na one koji se mogu i B. na one koji se ne mogu identificirati. Skupina A. Biološki materijali koji se mogu identificirati jesu oni koji sami ili u kombinaciji s pridruženim podatcima omogućuju identifikaciju osoba, bilo direktno ili uporabom koda. U slučaju identifikacije putem koda, korisnik bioloških materijala ili ima pristup kodu (pa se materijali označuju kao »kodirani«), ili nema pristup kodu jer ga kontrolira treća (nezavisna) strana. U tom slučaju materijali se označuju kao pridruženi anonimni materijali (engl. »*linked anonymised materials*«). Skupina B. Biološki materijali koji se ne mogu identificirati i nemaju kôd označeni su kao nepridruženi anonimni materijali (engl. »*unlinked anonymised materials*«). Definiraju se kao biološki materijali koji sami ili u kombinaciji s pridruženim podatcima ne omogućuju otkrivanje identiteta vlasnika uzoraka. Članak 22. iste preporuke sugerira postupke u slučaju novoga znanstvenog istraživanja na (pohranjenome) biološkome materijalu koji se može identificirati (gore spomenuta skupina A), a cilj istraživanja

ne nalazi se u prethodnom pristanku. Navodi se da se biološki materijal koji nije anoniman a uzet je za istraživanje može iskoristiti jedino za svrhu za koju je dana suglasnost njegova vlasnika. Stoga treba pokušati stupiti u vezu s pacijentom/ispitanikom i ponoviti postupak uzimanja informiranog pristanka. Ako iz opravdanih razloga nije moguće ponovno uzimanje informiranog pristanka, takav se materijal bez suglasnosti može iskoristiti uz odobrenje etičkog povjerenstva jedino ako se poštuju ovi uvjeti:

- istraživanje se bavi važnim znanstvenim pitanjem.
- ciljevi istraživanja ne mogu se postići uporabom drugog materijala za koji se inače može dobiti suglasnost.
- ne postoji podatak o tome da se osoba od koje je uzet materijal svojedobno protivila njegovoj uporabi u istraživanju za koje se traži suglasnost.

I ovdje se spominje slobodno povlačenje pristanka o uporabi biološkog materijala iz istraživanja od strane ispitanika/pacijenta bez ikakvih posljedica.

U članku 23. Preporuke za istraživanje na biološkome materijalu ljudskog podrijetla, Vijeće Europe navodi da se uzorci bioloških materijala iz gore spomenute skupine B mogu rabiti bez obnovljenog postupka uzimanja informiranog pristanka ako nam je poznato da osobe čiji će se uzorci uzeti za istraživanje nisu postavile nikakve uvjete za njihovu uporabu, a postupak zaštite identiteta pravilno je proveden. Vijeće Europe je 2009. godine sastavilo i Priručnik za rad članova etičkih povjerenstava koji odobravaju istraživanja, u kojem je jedno poglavlje posvećeno upravo uporabi humanoga biološkog materijala za istraživanja.¹⁵ Smjernice navedene u Priručniku u skladu su s Preporukom za istraživanje na biološkome materijalu humanog podrijetla iz 2004.¹⁴ i Oviudskom konvencijom o ljudskim pravima i biomedicini.⁹

Podudarnost s iznesenim smjericama prisutna je i u najnovijoj verziji Helsinške deklaracije Svjetskoga liječničkog udruženja iz 2008. godine, pa u članku 25. čitamo: »Medicinska istraživanja u kojima se rabe ljudski materijali ili podatci koji nisu anonimni nego se mogu identificirati uobičajeno je da liječnici zatraže suglasnost za njihovo prikupljanje, analizu, spremanje i/ili ponovnu upotrebu. Postoje istraživanja u kojima bi bilo nemoguće ili nepraktično tražiti suglasnost ili bi uzimanje suglasnosti uzrokovalo njihovu validnost. Takva istraživanja mogu se provesti samo nakon analize i odobrenja nacrtana istraživanja od strane istraživačkog etičkog povjerenstva«.¹²

Nešto blaži stav prema uporabi pohranjenoga biološkog materijala i medicinskih podataka vidljiv je iz Smjernica CIOMS-a (The Council of International Organizations of Medical Sciences) iz 2002. godine u kojima se pod brojem četiri »*Upotreba medicinske dokumentacije i bioloških uzoraka*« objašnjava ovo:¹³ Medicinska dokumentacija i biološki uzorci uzeti tijekom kliničke skrbi mogu se iskoristiti za istraživanja bez suglasnosti pacijenta/ispitanika ako je etičko povjerenstvo utvrdilo da se radi o istraživanju s minimalnim rizikom i ako prava i interes pacijenata ne budu prekršeni. Smatra se da je uporaba medicinske dokumentacije i bioloških uzoraka uzetih bez suglasnosti moguća ako je zajamčena privatnost, povjerljivost ili anonimnost svih podataka, a istraživanjem se pokušava odgovoriti na važno znanstveno pitanje. Stoga bi bilo nepraktično inzistirati na uzimanju suglasnosti za istraživanje. Također postoji stav da odbijanje ili nevoljkost osoba da daju suglasnost za istraživanje samo po sebi nije dovoljan razlog da se istraživanje ne provede. Međutim ako se radi o dokumentaciji i uzorcima

ma osoba koje su izričito zabranile njihovu uporabu za buduća istraživanja, takvu odluku treba poštivati. Jedino kada se trebaju poduzeti istraživanja u slučajevima javnozdravstvenih situacija hitnosti, dopušteno je rabiti njihove materijale i podatke.

Pod istim brojem četiri nalazi se još jedna smjernica važna za istraživače, a odnosi se na sekundarnu upotrebu istraživačke dokumentacije i bioloških uzoraka. Navodi se da postoje situacije u kojima bi istraživači željeli iskoristiti podatke ili biološki materijal koje je neki drugi istraživač rabio ili prikupio za uporabu u nekoj drugoj instituciji u istoj ili drugoj zemlji. U tom slučaju važno je odgovoriti na pitanje sadržavaju li podatci i biološki materijal osobne identifikacijske oznake, mogu li se povezati s određenim identifikacijskim oznakama i tko to može učiniti. Ako je informirani pristanak za uporabu tih uzoraka i podataka već uzet za prvotno istraživanje, njihova sekundarna upotreba ograničena je uvjetima pod kojima je uzeta prvotna suglasnost. Posljedično, kod uzimanja prvotne suglasnosti jako je važno predvidjeti sve mogućnosti uporabe tih podataka i uzoraka za istraživanje. Stoga bi prilikom uzimanja suglasnosti za prvotno istraživanje član tima koji uzima suglasnost trebao s ispitanicima raspraviti i mogućnost ponovne uporabe njihovih materijala u novim istraživanjima. Pritom ispitivač mora uzeti u obzir ove činjenice:

- dopuštaju li ispitanici sekundarnu uporabu podataka i uzoraka upotrijebljenih u prvom istraživanju te ograničavaju li metode i postupke istraživanja (primjerice žele li ispitanici da se za ispitivanje njihova biološkog materijala rabi samo histološka, a ne i genetička analiza) koje se u tome slučaju mogu provesti;
- pod kojim bi uvjetima istraživač u budućnosti morao obavijestiti ispitanike u svezi s dodatnom suglasnosti za sekundarnu upotrebu podataka i uzoraka;
- postoje li planovi istraživača za uništavanje ili uklanjanje osobnih identifikacijskih oznaka s podataka i uzoraka;
- kako ispitanici mogu ostvariti svoja prava te zatražiti uništavanje i anonimiziranje biološkog materijala i podataka ili dijelova dokumentacije koje smatraju posebno osjetljivim poput fotografija, videovrpca ili audiovrpca.¹³

Direktiva 2001/20/EC Europskog parlamenta i Vijeća koja se bavi kliničkim istraživanjima potencijalnih lijekova i medicinskih proizvoda za upotrebu u ljudi ne tematizira istraživanja u kojima se rabe pohranjeni biološki materijali pacijenata i njihovi medicinski podatci. Direktiva 2001/20/EC referira se na Direktivu 95/46/EC Europskog parlamenta i Vijeća koja se bavi zaštitom, obradom i razmjenom osobnih podataka. Iz članaka 29–36. ove direktive može se iščitati sličan pristup ponovnoj uporabi osobnih podataka koji je prethodno spomenut u smjernicama CIMOS-a.^{11,13,16}

U članku 6. UNESCO-ove Opće deklaracije o bioetici i ljudskim pravima iz 2005. godine izrijekom stoji da se znanstveno istraživanje može provesti samo uz prethodni i slobodno izrečeni pristanak dotične osobe koji se temelji na dobivenim dostatnim informacijama, dok se članak 9. bavi poštivanjem privatnosti i povjerljivosti osobnih informacija osoba koje sudjeluju u istraživanju. U istom članku 9. istaknuto je da se skupljene informacije ne smiju rabiti ili otkrivati u bilo koje druge svrhe osim onih za koje su prikupljene i za koje je dana suglasnost onoga na koga se ti podaci odnose.¹⁷

Unatoč preporukama, deklaracijama i konvencijama, pitanja etičnog pristupa znanstvenim istraživanjima koja rabe pohranjene biološke materijale i ostale medicinske podatke

nisu regulirana u zakonodavstvu pojedinih zemalja Europske Unije, ni na razini same Europske Unije. Tako npr. u Danskoj prema Zakonu o pravima pacijenata iz 2004. godine, pacijent koji ne želi da se njegov arhivski materijal, odnosno podatci rabe u druge svrhe osim isključivo u svrhu njegove zdravstvene zaštite mora dati takvu izjavu, koja će se pohraniti u nacionalnom registru. Istraživači koji žele iskoristiti arhivski ljudski materijal i podatke moraju konzultirati nacionalni registar i mogu se koristiti samo materijalom i podacima pacijenata koji to nisu izričito zabranili.¹⁸ Slično zakonsko rješenje postoji i u Islandu.^{19,20} U Francuskoj prema članku 1235-2. Zakona o javnome zdravlju arhivski materijal može biti upotrijebljen za istraživanja samo ako pacijent to nije izričito odbio. Francuski zakon o zaštiti podataka navodi da ako se za istraživanje rabi materijal koji nije anoniman, treba tražiti pristanak vlasnika tog materijala. I kad je dobiven, taj se materijal neće moći rabiti bez odobrenja francuske Agencije za zaštitu podataka.^{18,20}

Prema pozitivnim propisima Velike Britanije, uzeto ljudsko tkivo može se rabiti bez suglasnosti njegova vlasnika ako se to radi u svrhu kontrole kvalitete zdravstvene skrbi, poučavanja, istraživanja. Uporabu ljudskog materijala smije odobriti jedino etičko povjerenstvo, a ljudski materijal ne smije sadržavati nikakve identifikacijske oznake.^{21,22}

Sličan pristup uporabi pohranjenih bioloških materijala postoji u Zakonu o pravima pacijenata iz 1995. godine u Kraljevini Nizozemskoj. U Zakonu je jasno navedeno da se arhivski materijali i podatci ne mogu rabiti bez pristanka pacijenta, tj. njihova vlasnika, ako nisu potpuno anonimni. Takav je stav zauzela Nizozemska federacija medicinskih znanstvenih društava u suradnji s udrugama pacijenata i Kraljevskim nizozemskim liječničkim društvom 2002. godine u Postupniku za uporabu arhivskog materijala u istraživanjima.¹⁹

College of American Pathologists u svojem izvješću iz 1999. godine navodi (slično kao 1995. godine i Nuffield Council on Bioethics u Velikoj Britaniji) da se suglasnost pacijenta za uzimanje ili uklanjanje tkiva tijekom biopsija ili kirurških postupaka ujedno odnosi i na pristanak za svu etički prihvatljivu upotrebu tog tkiva.^{23,24}

U SAD-u se bilo koje istraživanje na ljudskome materijalu i podacima pa tako i na onome pohranjenom smatra istraživanjem na ljudima i podliježe istomu režimu kao i sva druga istraživanja na ljudima, što je potpuno suprotno preporukama zemalja Europske Unije. Ipak prema napatku US Office on Human Research Protection (Ured za zaštitu istraživanja na ljudima Sjedinjenih Američkih Država) istraživanje na podacima i materijalu koji su bez ikakvih identifikacijskih oznaka pa su za istraživača anonimni, ne bi ipak bilo istraživanje na ljudima, nego bi se moglo tretirati kao poseban slučaj.^{20,25}

Podatci iz literature: Pristupi istraživača i pacijenata problemu uzimanja suglasnosti za istraživanja u kojima se rabe pohranjeni biološki materijali i medicinski podatci

Hamilton i suradnici obradili su odgovore 57 pacijentica s karcinomom dojke na pitanje smatraju li da je za uporabu njihova neiskorištenog tkiva u istraživačke svrhe, a uzetog u svrhu biopsije ili pri kirurškim zahvatima, potrebna suglasnost. 31 od njih ne bi se usprotivila bilo kakvoj uporabi viška njihova tkiva u istraživačke svrhe i smatraju takvu uporabu tkiva korisnom. Na pitanje smatraju li da je za uporabu tkiva u znanstvene svrhe potrebna njihova suglasnost, potvrđan je odgovor dobiven od 35 pacijentica. Njih 16 ne

bi imalo ništa protiv ako ih se za suglasnost ne pita, dok su 4 odgovorile da u takvom slučaju njihova suglasnost nije ni potrebna.²⁶

Brigitta Stegmayr i Kjell Asplund odabrali su sredinom osamdesetih godina 20. stoljeća postupkom randomizacije 1583 osobe obaju spolova u dobi između 25 i 64 godine, koje su sudjelovale u projektu Svjetske zdravstvene organizacije pod nazivom MONIKA, a u kojem su istraživani faktori rizika od kardiovaskularnih bolesti. Svi ispitanici dali su suglasnost, a u informiranom je pristanku postojalo pitanje jesu li suglasni s doniranjem krvi za buduća istraživanja kardiovaskularnih poremećaja i dijabetesa. Tom su prigodom bila uzeta 1494 uzorka krvi. Jedanaest godina poslije isti su istraživači ispitanicima (a uvidom u dokumentaciju ostalo ih je 1409), poslali novi informirani pristanak, u kojem je tražena suglasnost za genetička istraživanja vezana uz kardiovaskularne bolesti i dijabetes. Planirano je da istraživanja ne budu samo akademska nego i komercijalna. Od 1409 ispitanika, njih 1311 dalo je suglasnost za ponovnu uporabu njihovih uzoraka krvi u akademskim istraživanjima, a njih 1276 u komercijalnim. Autori su zaključili da ponovno traženje pristanka za uporabu uzoraka krvi uzetih prije gotovo 15 godina nije bilo kompliciran postupak te da je većina ispitanika bila spremna dati pristanak bez obzira na to je li riječ o akademskom ili komercijalnom istraživanju.²⁷

Peter N. Furness i Michael L. Nicholson tražili su suglasnost bolesnika s transplantiranim bubrezima za uporabu sačuvanog viška tkiva nakon biopsija bubrega. U istraživanju je sudjelovalo 328 pacijenata jedne engleske bolnice, a pristanak za uporabu viška tkiva dalo je više od 96% ispitanika.²³

Allison L. Jack i Christopher Womack proveli su istraživanje u kojem su pacijente prije operacije pitali jesu li su voljni višak tkiva dobiven nakon kirurškog zahvata donirati za komercijalna istraživanja. Dobrovoljni pristanak tražen je od 3140 pacijenata, a pozitivan odgovor dalo je njih 99%.²⁸

Mišljenje Paula Van Diensta drukčije je od dosad navedenih. On smatra da se za tkivo dobiveno dijagnostičkim ili terapijskim postupcima ne bi trebala uzimati suglasnost za njegovu uporabu u svrhu istraživanja. Suglasnost za uporabu takvog tkiva u svrhu istraživanja je po Van Dienstu već sadržana u informiranom pristanku što ga je pacijent dao za terapijski ili dijagnostički postupak. Za njega je solidarnost osnovni princip na koji se treba pozvati kako bi se opravdala uporaba viška tkiva za istraživanja bez pacijentove suglasnosti. Stoga on predlaže da se biološki materijal dobiven dijagnostičkim ili terapijskim postupcima može rabiti bez suglasnosti pacijenta isključivo u akademskim istraživanjima. Materijal mora biti anonim i mora ga biti dovoljno, kako bi dio materijala ostao sačuvan za moguće nove dijagnostičke postupke u pacijentovu korist.²⁹

Mišljenje Juliana Savalescu potpuno je oprečno mišljenju Paula Van Diensta. Za njega je uzimanje pacijentove suglasnosti za uporabu viška tkiva u akademskim istraživanjima vrlo važno, jer podatci koji se katkad dobiju mogu uznemiriti pacijenta te utjecati na njegov osobni i obiteljski život, reprodukciju, kao i na razne okolnosti glede osiguranja i zapošljavanja. Stoga sam čin traženja pristanka za Savalescu znači poštivanje samoodređenja odrasle osobe. Unatoč tomu ni sam Savalescu ne drži da je uvijek potrebno tražiti suglasnost za istraživanja na višku tkiva. U svezi s tim njegovi su prijedlozi ovi:

1. Ako se za istraživanja rabi materijal koji je već uzet u sklopu raznih dijagnostičkih i terapijskih postupaka (npr.

patološka arhiva, uzorci tkiva koji se rabe za kontrolu kvalitete laboratorija), preporučuje se ponovno uzeti suglasnost. Ako to nije moguće učiniti ili nije praktično, istraživanje se može provesti bez suglasnosti pacijenta, ali uz odobrenje etičkog povjerenstva koje će pri donošenju odluke o provedbi istraživanja trebati uzeti u obzir ove činjenice:

- a) prirodu kliničkog stanja za koje je suglasnost prvotno dana,
- b) teškoće koje se mogu javiti kod ponovnog uzimanja suglasnosti,
- c) mogućnost očuvanja anonimnosti uzorka tijekom istraživanja,
- d) rizik za privatnost i dobrobit darivatelja tkiva,
- e) mogućnost komercijalnog iskorištavanja tkiva.

2. Ako se za istraživanja rabi materijal dobiven tijekom prethodno odobrenih i provedenih istraživanja (npr. uzorci krvi uzeti za mjerenje lipida u krvi tijekom istraživanja kardiovaskularnih bolesti, žele se iskoristiti za genetička istraživanja kardiovaskularnih bolesti), a suglasnost uzeta za prethodno istraživanje ne pokriva ciljeve novog istraživanja, potrebno je ponovno uzeti ispitanikovu suglasnost.

3. Ako se uzorak materijala koji se namjerava uzeti tijekom dijagnostičkih i terapijskih postupaka istodobno želi iskoristiti i za istraživanja (npr. u bolnici se pacijentu krv uzima za rutinske laboratorijske pretrage u bolnici, ali istraživač želi uzeti još dodatnih 5 ml za vlastito znanstveno istraživanje), tada bi pacijente trebalo obavijestiti o mogućnostima uporabe uzetih materijala i u istraživačke svrhe i tražiti suglasnost. Istodobno to je obavijest za pacijenta da bi njegov liječnik u ovome slučaju mogao biti u sukobu interesa, jer istodobno i liječi i istražuje za svoje potrebe (npr. znanstveno napredovanje). Traženjem suglasnosti i za sudjelovanje u znanstvenom istraživanju spriječilo bi se da se neki medicinski postupak koji se provodi u istraživačke svrhe prikaže kao klinički postupak.

4. Ako ne postoji mogućnost da će se materijal koji se namjerava uzeti tijekom terapijskih i dijagnostičkih postupaka iskoristiti za istraživanja (npr. uzorci tumorskog tkiva dobiveni nakon kirurških zahvata koji se službeno pohranjuju u arhivi Zavoda za patologiju), tada ne bi ni trebalo uzimati suglasnost pacijenta za sudjelovanje u znanstvenom istraživanju. Ipak i tada bi bilo dobro razmisliti hoće li se u budućnosti pokazati potreba za novim istraživanjima na postojećem materijalu, pa u tom smislu *pro futuro* uzeti suglasnost.³⁰

Postoje li u Hrvatskoj zakoni koji reguliraju znanstvena istraživanja na pohranjenim biološkim materijalima pacijenata i njihovim medicinskim podacima?

Republika Hrvatska nema posebno zakonodavstvo koje bi se bavilo znanstvenim istraživanjima na pohranjenim biološkim materijalima pacijenata i njihovim medicinskim podacima. U Hrvatskoj je to pitanje regulirano jedino Zakonom o potvrđivanju Konvencije o zaštiti ljudskih prava i dostojanstva ljudskog bića u pogledu primjene biologije i medicine: Konvencije o ljudskim pravima i biomedicini, koji je Sabor Republike Hrvatske prihvatio 2003. godine.⁹ U Zakonu o zaštiti prava pacijenata koji je stupio na snagu 2004. godine uređuju se njihova prava na prihvaćanje ili odbijanje pojedinog dijagnostičkog, odnosno terapijskog postupka, na zaštitu pacijenta nad kojim se obavlja znanstveno istraživanje (čl. 19-21), na zahvate na ljudskom genomu (čl. 22) te na pristup medicinskoj dokumentaciji (čl. 23-24). Izričkom se traži potpisana suglasnost za prihvaćanje

određenoga dijagnostičkog i/ili terapijskog zahvata (što podrazumijeva uzimanje biološkog materijala i podataka za medicinsku dokumentaciju), ili potpisana izjava o bolesnikovu/pacijentovu odbijanju zahvata, te informirani pristanak za sudjelovanje u znanstvenom istraživanju. Glede prava na prihvaćanje ili odbijanje sudjelovanja u znanstvenom istraživanju nigdje nije izriječno opisano što sve treba poduzeti u svezi s uporabom pohranjenih bioloških materijala, a ne spominje se ni mogućnost naknadne uporabe bioloških materijala i medicinske dokumentacije za nova znanstvena istraživanja.⁴ Isti se problem ne spominje ni u Zakonu o uzimanju i presađivanju dijelova ljudskog tijela u svrhu liječenja, iz 2004. godine, odjeljak IV. U tom odjeljku pod naslovom Raspolaganje uzetim dijelom ljudskog tijela u članku 26. piše: »Kad se prilikom nekog zahvata uzme neki dio ljudskog tijela, on se može pohraniti i upotrijebiti u svrhu drukčiju od one radi koje je uzet samo ako se to učini u skladu s odgovarajućim postupkom informiranja i davanja suglasnosti sukladno odredbama članka 15., 16., 17., 22. i 25. ovoga Zakona.«³¹ O etičnosti u pristupu istraživanjima na pohranjenim biološkim materijalima pacijenata i njihovim medicinskim podatcima nema spomena ni u Kodeksu medicinske etike i deontologije Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatske liječničke komora i Hrvatske stomatološke komore iz 2007. godine u točki 6. Biomedicinska istraživanja.³²

U Republici Hrvatskoj znanstvena istraživanja na ljudima, kao i znanstvena istraživanja na pohranjenim biološkim materijalima pacijenata i njihovim medicinskim podatcima odobravaju etička povjerenstva kliničkih bolnica i medicinskih fakulteta. Uloga istraživača u znanstvenim istraživanjima bilo na ispitanicima bilo na pohranjenim biološkim materijalima pacijenata neosporno je odgovorna i velika, isto tako kao što je odgovorna i uloga etičkih povjerenstava koja odobravaju takva istraživanja. Pri formuliranju mišljenja o postavljenim etičkim pitanjima koja se pojavljuju u predloženim znanstvenim istraživanjima etička povjerenstva prihvaćaju načela i primjenjuju deklaracije Svjetskoga liječničkog udruženja, Helsinšku deklaraciju, Međunarodni kodeks liječničke etike Svjetskoga liječničkog udruženja – načela etičkog djelovanja za biomedicinska istraživanja na ljudima, lokalne pravilnike te smjernice CIOMS-a pod brojem 4. Poveznica istraživača i etičkih povjerenstava je cilj istraživanja, koji mora biti ne samo znanstven nego i etički opravdan, uz strogo zaštićen identitet ispitanika.

Prijedlozi za provedbu istraživanja na pohranjenim biološkim materijalima pacijenata i njihovim medicinskim podatcima u RH?

Na osnovi svega iznesenoga smatramo da bi se u Hrvatskoj etički pristup budućim istraživanjima toga tipa, a koji bi bio u skladu i s nekim međunarodnim preporukama, mogao najbolje osigurati novim Pravilnikom o obrascu suglasnosti te obrascu izjave o odbijanju pojedinoga dijagnostičkog, odnosno terapijskog postupka,³³ napose njegovim dijelom koji se odnosi na informirani pristanak. Do tada bi se pri planiranju znanstvenog/akademskog istraživanja na pohranjenom materijalu pacijenata i njihovim medicinskim podatcima trebalo razmisliti o ovim važnim činjenicama:

1. Da se u slučaju uporabe bioloških materijala i medicinskih podataka osoba poznatog identiteta, a koji su dobiveni u prethodnome dijagnostičkom i/ili terapijskom postupku pokušaju zatražiti njihova suglasnost.
2. Da će ako nije moguće dobiti suglasnost, istraživač procijeniti korist od istraživanja i odrediti njegov cilj,

provjeriti je li biološki materijal bez ikakvih identifikacijskih oznaka (tj. potpuno anoniman) i dati prijedlog istraživanja lokalnom etičkom povjerenstvu bolnice/klinike/fakulteta. U prijedlogu mora biti naveden postupak zaštite identifikacije ispitanika. Iznimka su genetička istraživanja, za koja mora uvijek postojati neposredno uzeta suglasnost ispitanika i dopuštenje etičkog tijela koje odobrava istraživanje za navedenu svrhu istraživanja.

3. Da će, ako se radi o ponovnoj uporabi istih uzoraka, ali sada u novom istraživanju, voditelj istraživanja provjeriti u koju je svrhu dobivena prethodna suglasnost, te ako je moguće, tražiti novu. Ako novu suglasnost nije moguće dobiti, daljnji postupak bio bi isti kao pod točkom 2.
4. Da se jasno odredi je li predloženo istraživanje akademsko ili se provodi u komercijalne svrhe. Komercijalno istraživanje zbog određenih specifičnosti (npr. pitanje vlasništva nad medicinskim podatcima i rezultatima) nije dio naše rasprave. Kod akademskog istraživanja vlasnici biološkog materijala pacijenata i njihovih medicinskih podataka moraju biti zavodi i institucije u kojima se podatci i materijali čuvaju.
5. Pri uporabi pohranjenog biološkog materijala i medicinskih podataka osoba čiji identitet nije poznat, a koji su dobiveni u prethodnome dijagnostičkom i/ili terapijskom postupku ili znanstvenom istraživanju, ne treba tražiti suglasnost. Međutim i tada treba procijeniti hoće li korist od istraživanja biti veća od štetnosti.

Zaključak

Smatramo da bi se istraživanja na pohranjenim biološkim materijalima i medicinskim podatcima trebala pravno urediti. Jedna od mogućnosti je nadopuna teksta suglasnosti o prihvaćanju određenoga dijagnostičkog i/ili terapijskog zahvata, koji pacijent potpisuje u bolničkim i kliničkim ustanovama. Tekst informiranog pristanka trebalo bi proširiti i nadopuniti informacijom o mogućnosti da se višak pacijentova biološkog materijala koji ostane nakon rutinskih postupaka sačuva, te poslije iskoristi u znanstvenoistraživačke svrhe vezane uz njegovu temeljnu bolest. Slično vrijedi i za uporabu svih relevantnih medicinskih podataka. Također treba biti navedeno da će identitet pacijenta uvijek biti potpuno zaštićen. Iznimke su genetička istraživanja, jer takva istraživanja zahtijevaju neposredno uzetu suglasnost ispitanika od kojeg je uzet biološki materijal.

U proširenom tekstu suglasnosti trebalo bi također navesti da su isključivi vlasnici biološkog materijala pacijenata i njihovih medicinskih podataka institucije u kojima su materijali i podatci dobiveni dijagnostičkim i terapijskim postupcima.

Ovim radom predloženo malo proširenje postupka uzimanja suglasnosti o prihvaćanju određenog dijagnostičkog i/ili terapijskog zahvata ne bi opteretilo svakodnevnu kliničku praksu, ali bi uvelike olakšalo pristupe istraživanjima na pohranjenim biološkim materijalima humanog podrijetla ne samo u suradnji hrvatskih znanstvenih institucija nego i između hrvatskih i međunarodnih institucija.

Ovaj je rad izrađen u sklopu znanstvenog projekta pod nazivom: »Položaj pacijenata u sustavu zdravstva Republike Hrvatske – normativno i stvarno« koji je financiran od strane Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske

L I T E R A T U R A

1. Hyder AA, Dawson L, Bachani AM, Lavery JV. Moving from research ethics review to research ethics system on low-income and middle-income countries. *Lancet* 2009;373:862–5.
2. Lie RK. Randomised clinical trials. U: Lie RK, Schotsmans PT, ur. *Healthy thoughts: European perspectives on health care ethics*. Leuven-Paris-Sterling-Virginia: Peeters; 2002, str. 171–88.
3. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. Oxford: Oxford University Press; 2001, str. 80.
4. Zakon o zaštiti prava pacijenata. *Narodne novine* 2004;(169).
5. Zakon o lijekovima. *Narodne novine* 2007;(71).
6. Pravilnik o kliničkim ispitivanjima i dobroj kliničkoj praksi. *Narodne novine* 2007;(121).
7. Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama. *Narodne novine* 1997;(111),1999;(128),2002;(79).
8. Obiteljski zakon. *Narodne novine* 2003;(116).
9. Zakon o potvrđivanju Konvencije o zaštiti ljudskih prava i dostojanstva ljudskog bića u pogledu primjene biologije i medicine: Konvencije o ljudskim pravima i biomedicini. *Narodne novine – međunarodni ugovori* 2003;(13).
10. Additional protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning biomedical research. Strasbourg, 2005. [http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/195.htm; pristupljeno 2.2.2011.]
11. EU Clinical Trials Directive (2001/120/EC). [http://www.eortc.be/Services/Doc/clinical-EU-directive-04-April-01.pdf; pristupljeno 2.2.2011.]
12. Helsinška deklaracija [http://www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm; pristupljeno 2. 2. 2011.]
13. CIOMS International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva: CIOMS; 2002. [http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf; pristupljeno 2. 2. 2011.]
14. Recommendation Rec(2006)4 of the Committee of Ministers to member states on research on biological materials of human origin. [https://wcd.coe.int/wcd/ViewDoc.jsp?id=977859; pristupljeno 2. 2. 2011.]
15. Draft guide for research ethics committee members. CDBI-CO-GT2. [http://www.pneumologie.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Aktuelles/10-01-27_guide_REC_cons_E.pdf?cntmark; pristupljeno 2. 2. 2011.]
16. Directive 95/46/EC on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and free movement of such data. [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31995L0046:en:HTML pristupljeno 2. 2. 2011.]
17. Opća deklaracija o bioetici i ljudskim pravima. 19. listopada 2005. U: Sandor J, ur. *Unesco i bioetika*. Zbirka osnovnih dokumenata. Paris: Center for Ethics and Law in Biomedicine; 2008, str. 20–8.
18. van Veen EB, Riegman PH, Dinjens WN i sur. Tuba Frost 3: regulatory and ethical issues on the exchange or residual tissue for research across Europe. *Eur J Cancer* 2006;42:2914–23.
19. Arnason V. Coding and consent. Moral challenges of the database project in Iceland. *Bioethics* 2004;18:27–49.
20. van Veen EB. Human tissue regulations. *Nat Biotechnol* 2006;5:496–7.
21. Human Tissue Bill 2003–2004 session, Bill 953/3. [http://www.parliament.the-stationery-office.co.uk/pa/cm200304/cmbills/009/2004009.htm; pristupljeno 2. 2. 2011.]
22. *Human Tissue Act 2004, 2004, Chapter 30*. Published by Stationary Office Limited, ISBN 010 5430048. [http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2004/30/contents; pristupljeno 2. 2. 2011.]
23. Furness PN, Nicholson ML. Obtaining explicit consent for the use of archival tissue samples: practical issues. *J Med Ethics* 2004;30:561–4.
24. *Nuffield Council of Bioethics*. Human tissue: ethical and legal issues. London; Nuffield Council of Bioethics; 1995. [http://www.nuffieldbioethics.org/sites/default/files/Human%20tissue.pdf; pristupljeno 2. 2. 2011.]
25. *Guidance on Research Involving Coded Private Information or Biological Specimens*. Bethesda, Md.: Office of Human Research Protection and Department of Health and Human Services; 2008. [http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/cdebiol.pdf; pristupljeno 2. 2. 2011.]
26. Hamilton S, Hepper J, Hanby A, Hewison J. Consent gained from patients after breast surgery for the use of surplus tissue in research: an exploration. *J Med Ethics* 2007;33:229–33.
27. Stegmayr B, Asplund K. Informed consent for genetic research and blood stored for more than a decade: a population based study. *Br Med J* 2002;325:634–5.
28. Jack AL, Womack C. Why surgical patients do not donate tissue for commercial research. *Review of records*. *Br Med J* 2003;327:262.
29. Van Diest PJ. No consent should be needed for using leftover body material for scientific purposes. *Br Med J* 2002;325:648–51.
30. Savulescu J. No consent should be needed for using leftover body material for scientific purposes. *Br Med J* 2002;325:648–51.
31. Zakon o uzimanju i presađivanju dijelova ljudskog tijela u svrhu liječenja. *Narodne novine* 2004;(177).
32. Kodeks medicinske etike i deontologije Hrvatskoga liječničkoga zbora, Hrvatske liječničke komore i Hrvatske stomatološke komore. [http://www.hlz.hr/cms/downloads/Kodeks_HLZ_i_HLK_Zbor_290606.pdf; pristupljeno 2. 2. 2011.]
33. Pravilnik o obrascu suglasnosti te obrascu izjave o odbijanju pojedinog dijagnostičkog, odnosno terapijskog postupka. *Narodne novine* 2008;(10).

