



RAPPORTI ISTISAN 15|44

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Aspetti etici della ricerca epidemiologica

F. Rosmini, L. Ferrigno



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Aspetti etici della ricerca epidemiologica

Francesco Rosmini, Luigina Ferrigno

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN

15/44

Istituto Superiore di Sanità
Aspetti etici della ricerca epidemiologica.
Francesco Rosmini, Luigina Ferrigno
2015, 32 p. Rapporti ISTISAN 15/44

L'epidemiologia ha per scopo il mantenimento o il ripristino della salute umana. La ricerca epidemiologica si basa quindi su dati ottenuti da esseri umani. Tali dati possono essere già disponibili in archivi (ottenuti per altro scopo) o rilevati *ad hoc* su volontari. Per quest'ultimo tipo di raccolta dati sono considerati, in questo rapporto, gli aspetti etici riguardanti la protezione della salute e del benessere di tali soggetti. La ricerca epidemiologica presenta problemi etici distinti al variare della metodologia adottata. In questo rapporto sono descritti per gli scopi di chi è interessato agli aspetti etici della ricerca studi di tipo sperimentale, osservazionale e descrittivo. È però sottolineato che, sebbene la conoscenza delle basi dell'epidemiologia sia utile, la sistematicità del ragionamento etico nella ricerca si raggiunge attraverso specifiche classificazioni adottate anche dalla più recente normativa europea.

Parole chiave: Etica della ricerca; Studi di epidemiologia

Istituto Superiore di Sanità
Ethical aspects of epidemiological research.
Francesco Rosmini, Luigina Ferrigno
2015, 32 p. Rapporti ISTISAN 15/44 (in Italian)

The purpose of epidemiology is the preservation or restoration of health. For this reason, the epidemiological research collects data on humans. Such data (obtained for other purposes) may already be in archives, or be detected in volunteers. This report concerns only this latter of type of data collection and describes ethical aspects involving the protection of the health and well-being of the study subjects. For those who are interested in the research ethics, this report outlines analytical studies, such as the experimental ones and the observational ones, but also descriptive studies. It is noted that different designs of studies involve different ethical problems. However, it is stressed that the basic understanding of the epidemiology can definitely help, but a systematic reasoning about the ethics of the research is better carried out through own scientific classifications according to the most recent European legislations.

Key words: Ethics of research; Epidemiologic studies

Per informazioni su questo documento scrivere a: luigina.ferrigno@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Rosmini F, Ferrigno L. *Aspetti etici della ricerca epidemiologica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/44).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*
Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

INDICE

Aspetti generali	1
Definizione	1
Cenni storici.....	1
Questioni connesse alla definizione di ricerca	2
Etica della ricerca in Italia	3
Conflitti tra ragioni etiche e scientifiche.....	4
Questioni etiche nella ricerca sanitaria	6
Studi sperimentali: aspetti scientifici e risvolti etici	9
Cenni storici sulle sperimentazioni.....	9
Questioni nominali.....	9
Definizione di studio sperimentale	10
Validità scientifica di uno studio	11
Etica degli studi clinici sperimentali.....	14
Rischio, danno e beneficio potenziale	15
Studi osservazionali: aspetti scientifici e risvolti etici	17
Necessità etica degli studi osservazionali	17
Tempistica	18
Studi prospettici	19
Studi retrospettivi.....	21
Studi trasversali	23
Ambiguità di significato	25
Rischi, danni, oneri o violazione di diritti civili	26
Classificazione etica degli studi clinici	29
Bibliografia	31

ASPETTI GENERALI

Definizione

L'etica della ricerca è una disciplina eclettica basata su scienza, filosofia e diritto (1). In particolare l'etica della ricerca su esseri umani ha lo scopo di stabilire le condizioni che giustificano un'attività, sia pure scientifica, che potrebbe comportare gravi pericoli e pesanti oneri per i soggetti in studio, fornendo la base culturale per la stesura di *soft laws* ossia normative prive di "efficacia vincolante", tra cui codici morali e linee guida, ma tanto autorevoli da condizionare la stessa normativa legale (2).

Se ne potrebbe ricavare che il contenuto di questo rapporto sia costituito da norme e da loro applicazioni, ma purtroppo non tutte le questioni etiche sono risolte da norme, ad esempio non tutto ciò che riteniamo immorale è condannabile perché illegale. Non si può quindi circoscrivere il ragionamento etico alla presenza di norme. E vedremo che in Italia parte della ricerca sull'uomo non ha copertura legale e scarso dibattito culturale.

Cenni storici

La nascita dell'etica della ricerca, come disciplina, è solitamente associata alla stesura, nel 1947, del cosiddetto Codice di Norimberga, dalla città sede del processo a un gruppo di medici ricercatori nazisti ritenuti colpevoli di aver commesso sperimentazioni criminali. I giudici, sollecitati da un argomento della difesa riguardante la mancanza di regole universali che stabilissero l'eticità della sperimentazione su esseri umani, elencarono nella sentenza dieci principi sul *giusto* esperimento in soggetti sani e adulti. Quest'ultimo aspetto non corrispondeva agli interessi della ricerca "clinica", i cui partecipanti sono solitamente vulnerabili in quanto malati e a volte incapaci di esprimere il consenso informato (3).

Per tale motivo l'Associazione mondiale dei medici, nel 1964, promulgò la prima versione della Dichiarazione di Helsinki, che pur confermando la sostanza del Codice di Norimberga, ne attenuava il principio della volontarietà personale della partecipazione. Nel caso di bambini o di adulti temporaneamente o permanentemente incapaci si stabilisce l'idoneità dei genitori o tutori ad autorizzare la loro partecipazione a ricerche cliniche.

Sono però gli anni Settanta che, a causa dell'aumentata attenzione ai diritti umani e alla dignità della persona, impongono l'etica della ricerca. Da allora i ricercatori non dovranno unicamente proteggere da pericoli ingiustificabili i soggetti in studio, ma saranno tenuti a rispettare la loro dignità di esseri umani. Negli USA, ricerche sull'uomo, fino allora giustificate in quanto scientificamente sensate, divengono moralmente inaccettabili e sono denunciate dagli organi d'informazione, anche generalisti, producendo scandalo nella popolazione. Sprofonda così nel discredito la ricerca scientifica (4), servono delle garanzie che rassicurino la pubblica opinione. Nel 1979 una commissione istituita dal governo federale USA stabilisce col *Belmont report* i principi etici, riconosciuti universalmente, che debbono orientare la buona ricerca, ma non solo. Nella premessa viene definito cosa si intende per ricerca, distinguendo così l'etica della ricerca dall'etica medica (5).

Il *Belmont report* è una *soft law* alla base della normativa legale *45CFR part 46* emanata dal *Department of Health and Human Service* nel 1981, i cui aspetti generali sono divenuti

Common rule nel 1991 ossia sono stati accettati da tutti i settori federali interessati alla ricerca sull'uomo (6).

La *Common rule* riguarda sostanzialmente tutta la ricerca sull'uomo e tutta la normativa successiva di altri Paesi si è dovuta confrontare con essa.

Poiché l'etica della ricerca prevede norme più esigenti rispetto all'etica medica, viene distinta la ricerca da altre attività sulla base della seguente definizione: la ricerca scientifica si basa su un'ipotesi verificabile, deve portare a conclusioni valide, deve portare allo sviluppo di conoscenze generalizzabili (5).

Questioni connesse alla definizione di ricerca

Anche un approccio generale e sistematico nella delimitazione del campo dell'etica della ricerca come quello statunitense, può comportare dei problemi di applicazione. In particolare negli studi clinici, quando le finalità scientifiche, di assistenza sanitaria e quelle connesse a iniziative commerciali sono intrecciate.

Intanto c'è il rischio di ambiguità nel rapporto tra il paziente/soggetto di ricerca e il medico/ricercatore, quest'ultimo in cerca di un difficile equilibrio tra i principi della deontologia medica e quelli dell'etica della ricerca. Ad esempio, quando un medico intende curare un proprio paziente con un trattamento *off-label*, ossia utilizzando un farmaco al di fuori delle indicazioni autorizzate (vie, modalità di somministrazione o di utilizzazioni), sarebbe considerato un tentativo terapeutico se riguardasse un solo paziente, ma potrebbe diventare ricerca sperimentale se il medico trattasse allo stesso modo più pazienti. Ciò significa che pur con lo stesso trattamento il singolo paziente avrebbe una tutela etica diversa rispetto a un gruppo arruolato per la ricerca (7).

Tale incongruenza è risolta dalla legge italiana distinguendo i trattamenti *off-label*. Secondo la Legge 8/4/1998 n. 94, art. 3, c. 2 (Di Bella) e la Legge 24/12/2007, n. 244, art. 2, c. 348 se tali trattamenti sono ancorati a solide evidenze scientifiche che ne fanno prevedere gli effetti, possono essere utilizzati nella terapia di singoli pazienti, mentre trattamenti *off-label* realmente sperimentali debbono essere eseguiti solo nell'ambito di studi scientifici¹

Altre attività cliniche la cui connessione alla ricerca risulta ambigua riguardano il cosiddetto *early/expanded access*, ossia la somministrazione a normali pazienti di prodotti la cui efficacia e pericolosità è in corso di sperimentazione. Tale strategia terapeutica è ritenuta accettabile in presenza di un'emergenza o per uso compassionevole, quando la malattia è grave e non esistono altre cure (8). Anche se scientificamente discutibili, questi "protocolli di accesso allargato" sono stati attuati inizialmente negli USA per il costituirsi di gruppi di pressione intenzionati a proteggere gli interessi delle comunità HIV positive. Anche se lo scopo era di dare speranza a persone sieropositive che non erano state scelte per lo studio sperimentale, questo allargamento si scontra col principio di giustizia perché i soggetti che ne beneficiano otterranno il trattamento che seppure non in maniera conclusiva si è rivelato efficace in corso di sperimentazione, a differenza di quelli inizialmente reclutati a cui potrebbe essere stato assegnato un placebo e che saranno destinati a non essere trattati fino alla fine dello studio.

Secondo la legge italiana, il Decreto dell'8 maggio 2003 del Ministero della Salute ammette che questo protocollo terapeutico possa essere alla base di raccolte dati secondo la logica di uno studio osservazionale (previsto consenso informato e comitato etico). I risultati di tali studi

¹ La Legge 648 ammette l'*off-label* per farmaci non approvati per questioni burocratiche o limitatamente ad un elenco fornito dal Ministero, la Legge Di Bella liberalizza l'*off-label* ancorandolo però alle evidenze scientifiche, fissate nella Legge 244 all'esistenza di sperimentazioni cliniche almeno di fase 2.

comunque possono essere presentati a supporto, ma non sostitutivi della documentazione scientifica richiesta per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci.

Nello stesso decreto sono anche considerati gli studi basati sull'*open label extension*, in italiano: "estensione della sperimentazione con trattamento noto". Tale procedura prevede che alla fine della sperimentazione si riveli ai soggetti se hanno ricevuto il trattamento sperimentale o quello di confronto e si chiede loro di proseguire col trattamento sperimentale fino a quando il farmaco non sia approvato per la diffusione commerciale. Dato che i soggetti che non hanno avuto beneficio dal trattamento o effetti collaterali pesanti non partecipano, questo prolungamento appare giustificato da un punto di vista medico, ma, allo stesso tempo, l'allontanamento dei *non-responders* limita il significato scientifico dell'*open-label extension* (9).

Problemi diversi sono quelli posti da attività per il miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria come le *quality improvement initiatives* americane o il *clinical audit* inglese, in Italia: "studi di appropriatezza" (10). Questo tipo di attività prevede l'utilizzo di metodologia scientifica basata sulla formulazione di ipotesi verificabili e l'ottenimento di risultati validi non è considerata ricerca se i risultati hanno rilevanza circoscritta o non sono sufficientemente innovativi. Capire se queste attività siano ricerca o siano attività di corretta pratica medica significa stabilire se applicare delle normative di carattere etico che regolano la ricerca, ad esempio se i protocolli di questi studi debbano preliminarmente passare al vaglio dei comitati etici dei singoli centri clinici, richiesta estremamente onerosa per i grandi studi multicentrici che risulterebbero difficilmente fattibili (11).

Etica della ricerca in Italia

In Italia gli aspetti legali dell'etica della ricerca non poggiano su una definizione generale di ricerca scientifica, ma si articolano in specifici settori. I problemi posti dall'etica della ricerca sono stati affrontati nel 1997 principalmente riguardo ai farmaci, sono inoltre previste tutele etiche anche per studi clinici sui dispositivi medici (uno dei tre tipi di presidi medico-chirurgici) e sull'uso di radiazioni ionizzanti.

Non esiste una normativa che copre tutta la ricerca sull'uomo come negli Stati Uniti. Potrebbe servire a questo scopo, seppure parzialmente, perché riguarda i soli studi interventistici, la Convenzione sui diritti umani e la biomedicina, ossia la cosiddetta Convenzione di Oviedo del Consiglio d'Europa. Compito di quest'ultima istituzione è di stabilire per gli stati membri una base giuridica comune riguardo ai diritti umani. La Convenzione, ratificata dal Parlamento italiano nel 2001, non è mai entrata in vigore. I politici, non solo italiani, sono restii ad arrivare ad una conclusione in quanto è un documento che include oltre a questioni di etica della ricerca, anche questioni molto controverse di bioetica (12).

In Italia sono state recepite le linee guida internazionali di *Good Clinical Practice* (GCP) volte a stabilire un insieme di "standard comuni per facilitare la mutua accettazione dei risultati clinici di studi farmacologici da parte delle autorità regolatorie" (13). In precedenza altre leggi avevano considerato questioni connesse all'etica della ricerca, ma sono le GCP, denominate in italiano Linee guida di Buona Pratica Clinica, con le stringenti norme sul consenso informato e sui comitati etici che impongono un nuovo approccio più attento e formale per la tutela della "sicurezza, il benessere, e i diritti" dei soggetti coinvolti in studi clinici. Le GCP sono la base dell'approccio legale dell'etica della ricerca in Italia.

Le GCP, pensate per la ricerca ai fini dell'immissione in commercio di nuovi medicinali, secondo la legge di recepimento italiana dovrebbero essere applicate a qualsiasi studio clinico,

ma seguirle quando non servono per verificare l' idoneità di nuovi farmaci risulta troppo oneroso.

La soluzione di tale problema è venuta in seguito procedendo a delle distinzioni. Così in Italia a differenza degli Stati Uniti le questioni dirimenti non riguardano la validità scientifica della raccolta dati e il livello del rischio per i partecipanti, ma a che cornice metodologica si possa ricondurre un attività clinica. Sono perciò state emanate successive normative che distinguono gli studi clinici rispetto al livello di sperimentality, e rispetto al tipo di finanziatore: industria o istituzione no profit. Queste distinzioni tendono a fare riferimento alle caratteristiche epidemiologiche degli studi clinici. Così nel decreto legislativo n.211, che recepiva una la direttiva europea 2001/20/CE², le sperimentazioni cliniche di tipo non interventistico sono anche definite studi osservazionali usando una denominazione propriamente epidemiologica (14) e nella Determinazione AIFA del 2008 (15) gli studi osservazionali sono distinti secondo la teoria epidemiologica in:

- studi di coorte prospettivi;
- studi di coorte retrospettivi;
- studi caso-controllo;
- studi solo su casi (*case cross-over* e *case series*);
- studi trasversali.

In seguito saranno descritti gli aspetti del disegno di tali studi connessi all'etica della ricerca e in particolare la protezione del soggetto di ricerca. Ma per la valutazione etica di un protocollo di ricerca non solo è necessario, come richiesto dalla normativa, conoscere il disegno degli studi, è necessario considerare gli aspetti della metodologia scientifica che possono entrare in conflitto con i principi dell'etica della ricerca.

Conflitti tra ragioni etiche e scientifiche

Un disegno troppo efficiente di uno studio potrebbe esporre i soggetti partecipanti ad un ingiustificato eccesso di rischio. Al riguardo si può citare uno studio sperimentale iniziato nel 1999 per il trattamento della Sindrome da *Distress* Respiratorio Acuto (SDRA). Tale studio portava alla conclusione statisticamente significativa che la mortalità dei soggetti trattati con bassa ventilazione meccanica (6 mL/kg) era inferiore rispetto a quella dei soggetti trattati con alta ventilazione meccanica (12 mL/kg).

I critici sostenevano che i trattamenti dei gruppi a confronto corrispondevano a condizioni estreme della pratica clinica, e non alla "migliore pratica corrente" da loro ritenuta pari a 10 mL/kg, e questo avrebbe posto i pazienti trattati con ventilazione estrema ad un aumento ingiustificato del rischio di morte. A loro avviso tale scelta era dettata dalla necessità di facilitare l'ottenimento di un chiaro (statisticamente significativo) risultato scientifico, ossia migliorare l'efficienza dello studio, e non di trovare la terapia più idonea.

I ricercatori responsabili della sperimentazione replicarono che le indicazioni della letteratura scientifica non erano conclusive e nella pratica clinica erano in uso svariate condizioni che rendevano impossibile caratterizzare la "migliore pratica corrente". Aggiunsero che i rischi dei partecipanti erano stati ridotti escludendo i pazienti che presentavano condizioni che potessero comportare prevedibili complicazioni, e utilizzando un protocollo terapeutico dettagliato e uno staff medico appositamente preparato (16).

² La Direttiva 2001/20/CE è stata abrogata dal successivo Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano.

Questo studio solleva il problema del “giusto confronto”, definito dagli eticisti *clinical equipoise* (17). La condizione di *clinical equipoise* si ottiene quando il migliore trattamento disponibile è confrontato con un trattamento sperimentale per il quale esistono evidenze che lo fanno ritenere almeno equivalente. L’assenza di *clinical equipoise* comporta a priori un diverso rischio e atteso beneficio tra i gruppi a confronto considerato eticamente riprovevole.

Risulta da questo episodio che non sempre la metodologia scientifica è preliminare alla questione etica, perciò si pone il problema se in tali casi questioni metodologiche possano essere risolte nella valutazione etica. Il DL.vo n. 211 del 2003 prescriveva che il comitato etico debba tenere in conto “la pertinenza e la rilevanza della sperimentazione clinica e del disegno dello studio” nel formulare il suo parere (14). Inoltre nel Decreto del 12 maggio 2006 si sostiene che “Ove non già attribuito a specifici organismi, i comitati etici possono svolgere anche una funzione consultiva in relazione a questioni scientifiche...” (18). In realtà la normativa italiana non chiarisce fino a che punto il comitato etico possa disquisire sulla metodologia.

Nell’esempio americano la controversia animò i principali giornali scientifici su chi dovesse decidere circa l’idoneità etico-scientifica degli studi tra l’ente finanziatore e l’istituzione responsabile delle questioni etiche (19). Vinse l’istituzione etica che bloccò a causa delle caratteristiche metodologiche la seconda sperimentazione (la prima era terminata) per parecchio tempo, ma poi convenne che la metodologia utilizzata dai ricercatori era giusta (20).

In situazioni come quella descritta i ricercatori pretendono di essere i più competenti a valutare la qualità scientifica di uno studio perché è loro interesse che la ricerca sia metodologicamente valida e inoltre sostengono che un’applicazione dei principi etici che limitasse la qualità scientifica sarebbe necessariamente non etica in quanto dovrebbero proporre studi con valore e validità non ottimali a potenziali partecipanti, quest’ultima condizione è riassunta dall’affermazione: “To be ethical, the trial design first must answer the question being asked” (21). D’altra parte gli eticisti ribattono che la qualità scientifica è solo uno dei requisiti di uno studio propriamente condotto.

Alcuni eticisti hanno proposto che uno studio per essere etico debba soddisfare sette requisiti:

- valore scientifico e sociale
- validità scientifica
- giustizia nella selezione dei soggetti
- rapporto favorevole tra rischi e benefici
- revisione indipendente
- consenso informato
- rispetto dei soggetti

Oltre ai primi due requisiti, entrambi connessi alla qualità della ricerca, che riguardano il valore e la validità della ricerca, sono compresi requisiti che soddisfano i principi del Belmont Report: al principio di giustizia corrisponde il terzo requisito, al principio di beneficenza il quarto, e a quello sulla protezione del soggetto di ricerca il quinto e il sesto, mentre il settimo si riferisce alla tutela dei diritti del soggetto durante lo svolgimento dello studio, in particolare il rispetto della privacy o *privacy* e la tutela della riservatezza. Nell’elenco sono presentati cronologicamente secondo lo svolgimento di uno studio (22).

Non ci sarebbe una gerarchia tra i sette requisiti; conflitti d’interesse tra scienza ed etica potrebbero sorgere quando i requisiti connessi con la qualità di uno studio, dovessero essere ridimensionati a causa della necessità di rispettare altri requisiti maggiormente legati alla protezione dei soggetti in studio se fossero ritenuti più importanti.

Quando si chiede una modifica del disegno dello studio per ragioni etiche, solitamente ciò non porta ad una diminuzione della validità dello studio, anzi ad un aumento. Il problema che invece può sorgere è quasi sempre connesso alla sua fattibilità, in quanto le ragioni etiche

impongono procedure complicate o costose. La richiesta etica che pone maggiori problemi ai ricercatori è l'ottenimento legittimo del consenso informato da parte dei soggetti in studio. Il rifiuto dei potenziali partecipanti o l'impossibilità di ottenere tale consenso può rendere troppo esiguo il campione rendendolo inservibile per gli scopi dello studio.

Un episodio esemplare di come le richieste etiche possano produrre problemi di fattibilità è stato quello del Dr. Adam Hishop (23). Questo ricercatore inoltrò al suo comitato etico un progetto di uno studio su beta-bloccanti da svolgersi in un ambulatorio frequentato da minoranze razziali, di una zona povera della città. Prevedibilmente i soggetti in studio ne avrebbero tratto più benefici che rischi e riteneva pertanto che sarebbe stato rapidamente approvato.

Rimase sorpreso quando il progetto fu respinto. Il comitato etico aveva ritenuto che soggetti di una popolazione in stato di bisogno avrebbero accettato di partecipare unicamente per essere curati gratis e non per il progresso della scienza. Le cure gratuite avrebbero quindi costituito un allettamento eccessivo (*undue inducement*).

Il Dr. Hishop nel sottomettere di nuovo il protocollo al comitato etico propose allora di selezionare i soggetti in un'area benestante della città. Fu ancora più sorpreso di ricevere dal comitato etico una nuova risposta contraria al progetto.

Il comitato riteneva che rinunciare ai soggetti poveri del primo ambulatorio voleva dire escluderli dai potenziali benefici dei beta-bloccanti. Il comitato etico si poneva il problema di ottemperare al principio di giustizia secondo quanto prescrive il *Belmont report*. Temeva cioè che la procedura di selezione dei partecipanti danneggiasse specifici gruppi di popolazione, ossia, in questo caso, minoranze povere.

La presumibile ragione che aveva spinto il Dr. Hishop a voler selezionare un unico ambulatorio e quindi un unico gruppo di popolazione poteva consistere nei vantaggi pratici ed economici di una raccolta dati semplificata.

Senza ragioni scientifiche da addurre, l'unica possibilità di Hishop per uscire dall'*impasse* posta dal comitato etico sarebbe consistita nel cambiare la strategia di reclutamento, ossia reclutare i soggetti in tutti e due gli ambulatori o ancora meglio campionare i soggetti dalla popolazione della città. Ma ciò avrebbe reso lo studio più complesso e costoso.

Un tipico argomento etico utilizzato dai ricercatori quando le prescrizioni del comitato etico aumentano la complessità del disegno dello studio è che per evitare un presunto effetto negativo ai partecipanti se ne arrecherebbe uno maggiore a tutti coloro a cui fossero negati i potenziali benefici derivabili dallo studio a causa del ritardo nell'ottenimento dei risultati dello studio o dell'impossibilità di effettuarlo.

Questioni etiche nella ricerca sanitaria

La scienza sanitaria che ha come oggetto di studio l'essere umano, si basa su ricerche cliniche di laboratorio, volte allo studio dei meccanismi patologici, e ricerche di popolazione, volte allo studio della diagnosi e cura delle malattie. Anche ricerche che hanno per scopo la prevenzione delle malattie attraverso la rimozione dei fattori di rischio di malattia sono prevalentemente di popolazione.

In tutti tali studi la partecipazione di soggetti umani si realizza attraverso la costituzione di un campione. In realtà, secondo il tipo di studio, lo stesso termine di "campione" è usato con due significati profondamente diversi.

Negli studi di laboratorio i soggetti partecipanti non costituiscono un campione di persone, si limitano a fornire sangue o altre piccole porzioni del proprio corpo che costituiscono i veri

campioni dello studio. Negli studi di popolazione sono i soggetti stessi che costituiscono il campione, inteso quindi come gruppo rappresentativo di una popolazione.

Di seguito sono citati passi di due articoli dove sono descritti come sono stati costituiti i campioni.

Nel caso del campione statistico è riportato:

For a 2-sided alpha of 0.05, a projected sample size of 1200 was expected to provide 96% power to detect a treatment effect of 20% for a placebo event rate of 60%,¹⁷ assuming 5 years of follow-up and 15% losses to follow-up or death before an event. (24)

Qui la descrizione del campione di popolazione non solo indica quanti sono i soggetti da reclutare, ma fornisce alcune garanzie statistiche riguardo all' idoneità del campione, utile ai fini di una valutazione etica dello studio. Se il numero dei soggetti in studio fosse in difetto i risultati ottenibili sarebbero così imprecisi da non consentire ai ricercatori di arrivare a conclusioni sicuramente accettabili. I soggetti sarebbero coinvolti in una ricerca di serie B non sempre giustificabile (sarebbe accettabile il rischio di uno studio con campione sottodimensionato nel caso di eventi rari e ipotesi preliminari). Se il numero dei soggetti in studio fosse in eccesso, una quota di loro parteciperebbe senza necessità. Tali soggetti sarebbero ingannati in quanto verrebbe meno la clausola di base di ogni consenso informato sull'utilità della partecipazione ai fini del progresso della scienza, inoltre si produrrebbe uno spreco di risorse.

Nel caso del campione biologico è riportato:

HPCs were purified according to Gabbianelli et al. [...] from adult peripheral blood, which was obtained from healthy donors after informed consent. (25)

I campioni biologici degli studi di laboratorio sono generalmente utilizzati per studiare fenomeni che si assume si presentino in maniera simile nei singoli campioni, la variabilità non è in questione e quindi non sono raccolti secondo i principi della statistica.

Si può notare come non si ritenga necessario indicare quanti soggetti abbiano offerto il proprio sangue, dando per scontato che il numero di donatori a cui è stato chiesto di collaborare non sia né insufficiente, né eccessivo, e che il prelievo di sangue non produca effetti dannosi.

La ricerca clinica è una ricerca condotta con esseri umani (o materiali di origine umana) che ha per scopo il bene del paziente. La ricerca epidemiologica è una ricerca basata su collettivi di persone (o informazioni di origine umana, es. dati personali) orientata alla salute di popolazioni, come dire all'individuo medio.

Quando uno studio di popolazione, ossia epidemiologico, è connesso a interessi clinici abbiamo una sovrapposizione dei metodi che ha portato alla definizione di una specifica disciplina denominata Epidemiologia clinica. Nonostante ciò, poiché persistono distinte tradizioni epidemiologiche e cliniche nel denominare lo stesso fenomeno, esiste il rischio di confusione nell'ottemperare alla normativa connessa all'etica della ricerca.

Capita che uno studio possa essere denominato in maniera diversa, ad esempio un clinico potrebbe chiamarlo studio sulla storia naturale di una malattia, un epidemiologo studio di coorte, altrimenti uno studio di prognosi o terapeutico potrebbero essere ricondotto ad un'analisi della sopravvivenza o a uno studio di coorte.

Un caso a parte è quello della cosiddetta sperimentazione clinica che acquisisce un significato diverso nella tradizione clinica e nella metodologia epidemiologica. Secondo la tradizione clinica, sperimentazione clinica è sinonimo di un qualsiasi studio clinico, secondo quella epidemiologica tale denominazione riguarda solo studi a carattere sperimentale.

La ricerca clinica a carattere epidemiologico è quella che pone i principali problemi etici riguardo alla protezione dei soggetti in studio; in particolare quella a carattere sperimentale, che

include i cosiddetti studi interventistici previsti dalla normativa europea, comporta trattamenti i cui effetti anche se presumibilmente benefici non sono ancora stati dimostrati.

La maggior parte dei soggetti coinvolti sono malati e ciò pone il problema di una giustificazione etica dell'impiego di soggetti potenzialmente vulnerabili o anche non competenti in ricerche che potrebbero avere finalità unicamente conoscitive e non terapeutiche. Inoltre la ricerca clinica solitamente si svolge in ospedale è quindi le sue procedure agli occhi del "paziente/soggetto in studio" può risultare poco distinguibile dalla normale assistenza medica. Quanto poi il "medico/ricercatore" debba far prevalere gli scopi della ricerca o della cura è un altro dilemma.

Un altro motivo di preoccupazione è sorto con lo sviluppo della ricerca finanziata dall'industria farmaceutica in quanto tale ricerca clinica rischia di essere sempre più strumentalizzata da interessi commerciali, col risultato che il partecipante a uno studio può essere a sua insaputa coinvolto in imprese poco scientifiche e molto commerciali.

Gli studi epidemiologici osservazionali che comprendono gli studi clinici non interventistici, secondo la denominazione legale, e inoltre gli studi di laboratorio comportano rischi minimi o nulli per i partecipanti, inoltre molta di tale ricerca utilizza soggetti sani. La protezione dei soggetti di ricerca si realizza quindi nel promuovere la loro piena consapevolezza di partecipare ad un'impresa scientifica e nella tutela dei diritti, in particolare il diritto alla privacy.

Molto più che il governo del rischio fisico, affidato ai comitati etici, la tutela della privacy è stata oggetto di attenzione legale. Il motivo probabilmente risiede nel fatto che l'utilizzo di danni personali accomuna la ricerca scientifica a vasti settori al di fuori della ricerca di natura commerciale o comunque meno nobile (26).

Ciò ha dato origine a dispute col mondo della ricerca in quanto il rispetto della privacy previsto dalla legge nega, a meno di eccezioni, l'utilizzo di banche di dati e di campioni biologici per studi di popolazione, a meno che i soggetti che hanno fornito i dati, denominati gli *interessati* dalla legge, non accettino questo nuovo utilizzo. Rispettare questa richiesta legale renderebbe troppo oneroso il loro utilizzo a fini scientifici.

STUDI SPERIMENTALI: ASPETTI SCIENTIFICI E RISVOLTI ETICI

Cenni storici sulle sperimentazioni

Di base una sperimentazione clinica consiste nel verificare l'effetto sull'uomo di un nuovo trattamento, in questo senso sono descritti saggi sperimentali già nella Bibbia o nei papiri egiziani. Comunque un costante progresso nella conduzione degli studi sperimentali è rintracciabile a partire dalla seconda metà del '700.

Nel 1774 James Lind con una sperimentazione che prevede il confronto degli effetti di diete diverse su sei coppie di soggetti scopre che gli agrumi prevengono lo scorbuto. L'effetto benefico degli agrumi è del tutto evidente e non c'è bisogno di un trattamento statistico dei risultati che non sarebbe stato possibile dato il numero esiguo dei soggetti in studio.

Nel 1835, con Pierre Louis si cominciano a eseguire confronti clinici statisticamente adeguati per tener conto della variabilità biologica, e a utilizzare controlli storici, ossia soggetti trattati in modo tradizionale prima della sperimentazione.

Nel 1898 Johannes Fibiger confronta l'effetto del siero antidifterite con soggetti di controllo concomitanti ossia selezionati alternativamente ai soggetti trattati.

Nel 1926 James Amberson seleziona due gruppi di 12 persone appaiati per caratteristiche che possono influenzare la prognosi e con un lancio di moneta assegna un gruppo al trattamento e l'altro al controllo. Questo episodio è ricordato perché per la prima volta una procedura casuale viene utilizzata in uno studio sperimentale, sebbene lo scopo sia limitato a garantire l'onestà nell'assegnazione del trattamento.

Tre anni prima, Ronald A. Fisher aveva proposto di estrarre a sorte il trattamento di ciascun soggetto partecipante (randomizzazione), allo scopo metodologicamente più efficiente di garantire un equo confronto dei gruppi trattati, ma la proposta non aveva preso piede perché, presumibilmente, considerata troppo macchinosa.

Nel 1948 Bradford Hill in Inghilterra realizza il primo studio sperimentale, controllato e randomizzato, per stimare l'efficacia della streptomina nella cura della tubercolosi seguendo il disegno proposto da Fisher.

Da notare che il disegno dello studio di Bradford Hill che è alla base della moderna sperimentazione epidemiologica, intendeva soddisfare questioni etiche piuttosto che metodologiche in quanto, non essendo disponibile il trattamento con streptomina per tutti i pazienti, si decise di assegnarlo per sorteggio, ritenuta la procedura più equa, ad una parte dei soggetti in studio, stabilendo per i non estratti il ruolo di gruppo di controllo.

Questioni nominali

È stato notato che il verbo sperimentare può significare “dimostrare, verificare”, ma anche “provare, tentare”. Il primo significato riporta alla ricerca clinica in quanto attività che deve essere giustificata da conoscenze acquisite e vincolata a priori dal protocollo, il secondo significato è più vicino alla libertà di azione del medico quando ritiene necessario curare un suo paziente con una terapia non provata.

La stessa parola “esperimento” evoca quindi uno dei principali dilemmi dell’etica della ricerca clinica: da una parte il percorso cauto della verifica scientifica, dall’altro l’urgenza dettata dalla speranza di trovare la soluzione ad un serio problema.

Nel mondo della ricerca clinica al di fuori dell’Italia il verbo sperimentare e i termini derivati “esperimento” e “sperimentazione” sono poco usati probabilmente a causa dell’ambiguità del loro significato; si utilizzano perciò al posto dei termini corrispondenti a *sperimentazione*, termini come *trial* in inglese, o *essai* nel caso del francese, entrambi dall’equivalente significato di studio generico.

Un’ulteriore complicazione nasce dal fatto che gli epidemiologi di lingua inglese hanno riutilizzato la denominazione *clinical trial* ad indicare studi clinici a disegno sperimentale che sono l’oggetto appunto di questa presentazione. Questa discordanza tra clinici e epidemiologi riguardo al significato della denominazione *clinical trial* è ritrovabile in italiano per la denominazione “sperimentazione”.

Definizione di studio sperimentale

Gli studi a disegno sperimentale possono consentire la determinazione diretta dell’effetto di un intervento nell’ambito di un sistema regolato. Il termine “intervento” è usato ad indicare un trattamento non necessariamente terapeutico, ad esempio assistenziale o diagnostico.

Possiamo notare che la specificità del disegno di tali studi consiste nel prevedere un sistema regolato per la determinazione *diretta* dell’effetto. Anche gli studi osservazionali, considerati in seguito, prevedono un sistema controllato che però non è sufficiente per consentire la determinazione *diretta* dell’effetto.

Gli aspetti del disegno che contribuiscono al sistema regolato sono:

1. l’ipotesi in studio che stabilisce, rispettando il principio etico di non maleficenza e di minimizzazione del rischio, quali siano gli interventi a confronto;
2. la randomizzazione che stabilisce l’assegnazione a ciascun soggetto il tipo di trattamento.

Poiché gli studi sperimentali possono avere disegno diverso si usa denominarli specificando gli elementi fondamentali del disegno, abbiamo quindi:

- *Studio sperimentale, controllato, randomizzato*;
- *Studio sperimentale controllato non randomizzato* con:
 - gruppo di controllo storico
 - gruppo di controllo concomitante
- *Studio sperimentale non controllato*.

Quest’ultima definizione fa ritenere sperimentali tutti gli studi che prevedano un intervento sui soggetti in studio di cui non si conosce l’effetto. Possono risultare, perciò, definiti come sperimentali, studi che mancano del gruppo di controllo che non prevedono, quindi, la randomizzazione.

Questa definizione però non si adatta a studi sperimentali in cui è già stato verificato l’effetto dell’intervento. Sono studi dove si vuol verificare sulla stessa popolazione quale di due interventi efficaci sia per certi aspetti migliore. Tali studi sono chiamati studi sperimentali sull’efficacia relativa (*relative effectiveness*). In questo caso la sperimentale dello studio si riconosce nel fatto che il medico-ricercatore invece di usare il suo giudizio clinico adotta la randomizzazione per l’allocazione degli interventi a confronto.

Gli studi sperimentali possono essere classificati anche per tipo di popolazione (27) si distinguono:

- *Studio sperimentale clinico*
in questo caso la popolazione studiata è costituita da soggetti affetti da una specifica malattia, il trattamento ha lo scopo di prevenire o limitare i danni della malattia. Tipici studi sono quelli detti di fase 2 e 3 per la verifica dell'efficacia di nuovi farmaci.
- *Studio sperimentale di campo*
la popolazione è costituita da soggetti sani, l'intervento ha lo scopo di prevenire la malattia. Il rischio per un sano di ammalarsi è piccolo, sono quindi studi costosi necessitando di grandi popolazioni. Esempi di tali studi sono: quello riguardante la valutazione dell'efficacia del vaccino contro la poliomielite su più di un milione di scolari o sull'effetto preventivo della vitamina C sul raffreddore.
- *Studio sperimentale su comunità*
non è possibile allocare l'intervento individualmente ma a livello di comunità. L'effetto è misurato confrontando comunità con e senza intervento. Tipici esempi hanno riguardato lo studio dell'effetto della fluorazione dell'acqua potabile per la prevenzione delle carie o quello dell'effetto di una dieta assegnata a gruppi familiari.

In particolare lo *Studio sperimentale controllato e randomizzato* è quello in cui la sperimentazione è maggiormente assicurata. A ciascun soggetto della popolazione in studio mediante una procedura a caso detta "randomizzazione" viene assegnato o non assegnato l'intervento sperimentale. Successivamente si rilevano gli effetti dell'intervento durante un periodo di osservazione sufficientemente lungo per rilevare gli eventi d'interesse. Se il numero di eventi tra i trattati è significativamente diverso da quello dei non trattati si conclude che il trattamento ha effetto.

Validità scientifica di uno studio

La validità di uno studio si valuta in termini di livello di generalizzabilità dei risultati o di piena confrontabilità dell'effetto del trattamento rispetto al non trattamento.

Tra tutti gli studi epidemiologici le *sperimentazioni controllate e randomizzate* garantiscono la migliore confrontabilità. La generalizzabilità non è ottenibile con la stessa sicurezza perché comporterebbe la selezione della popolazione in studio mediante un campionamento statistico e ciò non è solitamente ritenuto necessario, soprattutto quando la popolazione in studio è di tipo generale.

Comunque nel caso degli studi clinici la selezione di persone con stringenti caratteristiche (presenza di malattia, condizioni di idoneità o non idoneità per lo studio) nonché il loro reclutamento in centri clinici a cui afferiscono distinte popolazioni (studi multicentrici) se non garantisce appieno la generalizzabilità, consente di essere confidenti che i risultati dello studio si riferiscano ad una popolazione d'interesse.

Ma cerchiamo di capire quali sono i problemi connessi alla confrontabilità. Se dovessimo stabilire tra due individui chi è più alto, saremmo disturbati se uno dei due si trovasse su uno sgabello, comunque potremmo tenere in conto questo dislivello che limita la confrontabilità e riuscire lo stesso a stabilire chi dei due è il più alto (Figura 1).

Qualora non fosse possibile vedere per intero i due soggetti (Figura 2), il confronto per stabilire chi sia più alto fornirebbe conclusioni a maggiore rischio di essere sbagliate. In

analogia il confronto negli studi *non randomizzati* non è sempre affidabile perché non è garantito, per rimanere nell'ambito dell'esempio, che sia sufficiente tenere conto del dislivello dovuto allo sgabello, in quanto non possiamo escludere che tale dislivello sia dovuto anche ad esempio a una pedana o dei tacchi alti che non riusciamo a vedere.

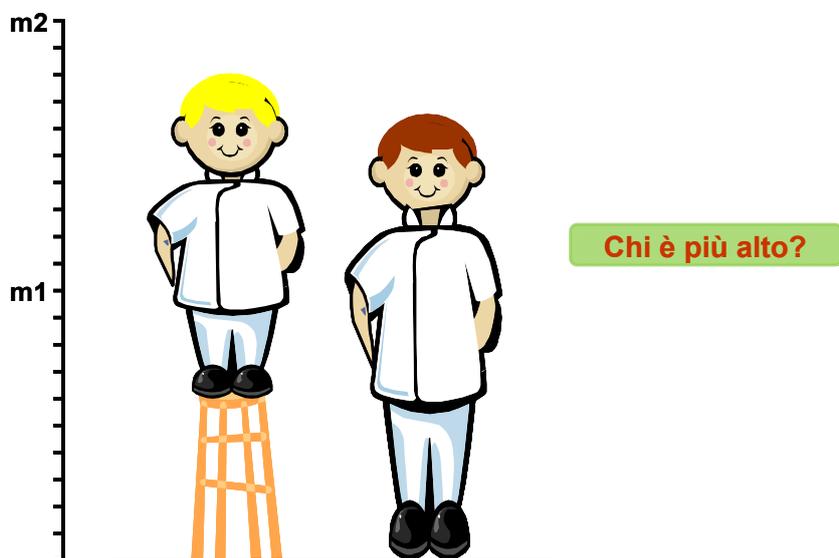


Figura 1. Problema di confrontabilità A:
il soggetto coi capelli marroni è più alto di quello biondo a meno dello sgabello

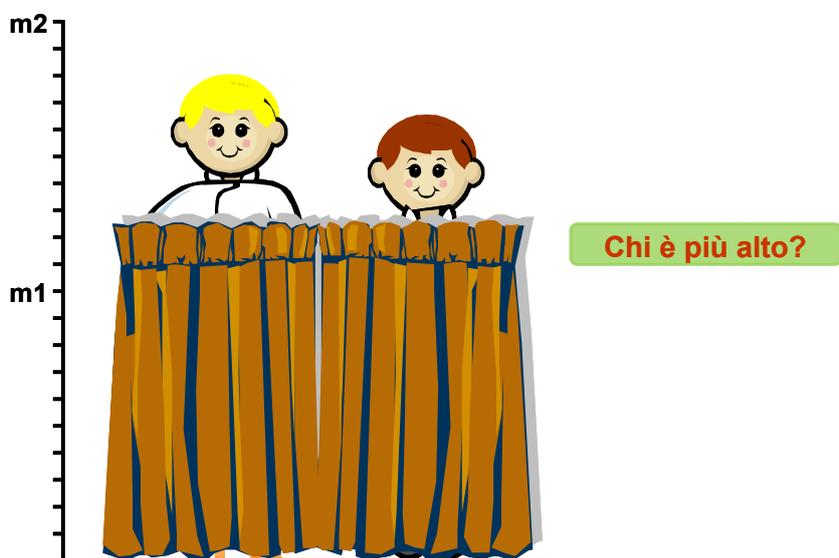


Figura 2. Problema di confrontabilità B:
apparentemente il soggetto biondo risulta più alto

Le sperimentazioni randomizzate presentano il vantaggio di garantire che il confronto tra trattati e non trattati sia misurabile senza “l’effetto di confondenti”, ossia in analogia al precedente esempio senza lo sgabello o qualsiasi dislivello incognito.

Più vicino all’epidemiologia un altro esempio propone uno studio che confronta l’effetto di due trattamenti A e B sulla mortalità per patologia coronarica. Il trattamento A è assegnato a metà di una popolazione di 2000 soggetti e all’altra metà il trattamento B. In Figura 3 sono descritte le conseguenze di due ipotetiche allocazione del trattamento. Nel primo caso seguendo la logica osservazionale il medico curante ha assegnato i trattamenti sulla base del suo giudizio clinico, nel secondo sulla base di una procedura casuale (random). Altre assunzioni utili per il nostro ragionamento è che dei 2000 pazienti 700 abbiano aritmia da cui esiterebbe una mortalità pari al 50 percento, mentre tra i soggetti senza aritmia la mortalità sarebbe del 10 percento, e ancora che lo studio serve a confermare uno studio precedente che non ha trovato differenza di effetto tra i due trattamenti.

In Figura 3 è rappresentata la prevedibile distribuzione di soggetti a cui conducono i due tipi di allocazione. La randomizzazione distribuirebbe per le leggi del caso lo stesso numero di soggetti con aritmia nei due trattamenti. Il giudizio clinico del medico invece porterebbe 500 dei 700 pazienti con aritmia al trattamento B, il motivo potrebbe risiedere nella convinzione che tale trattamento sia più efficace per i pazienti con aritmia. Nello studio osservazionale la distribuzione non bilanciata dei pazienti con aritmia porta ad un apparente più alta efficacia terapeutica del trattamento A (20% vs 30%). Se è noto, come in questo caso, qual è la caratteristica dei soggetti che porta alla distorsione è possibile apportare delle correzioni (descritte nei testi di metodi epidemiologici) e arrivare agli stessi risultati sicuramente validi ottenuti nella sperimentazione (26% vs 24%), che confermerebbero lo studio precedente.



x(+) = pazienti con aritmia che hanno una mortalità del 50%
 x(-) = pazienti senza aritmia che hanno una mortalità del 10%

Figura 3. Esempio di uno studio secondo l’allocazione dei trattamenti A e B ottenuta mediante randomizzazione o tramite il convincimento del medico

Comunque poiché la causalità epidemiologica non esclude il contributo congiunto di più caratteristiche, ossia oltre all'aritmia potrebbero essere presenti nei due gruppi altri fattori di rischio della mortalità, mai potremmo essere certi di considerare nella correzione tutte le caratteristiche che hanno prodotto la distorsione. Questo è il limite teorico degli studi osservazionali, non presente nelle sperimentazioni perché la randomizzazione ha il potere di eliminare l'effetto confondente anche di fattori di rischio non noti, perché non ancora scoperti.

Etica degli studi clinici sperimentali

L'aspetto etico peculiare degli studi sperimentale è che il ricercatore interviene sui soggetti in studio senza potere precisare quale sarà l'effetto dell'intervento. Tale intervento potrebbe comportare rischi di danni. Inoltre nel caso di soggetti malati potrebbe non consentire il trattamento di tali soggetti con la cura nota più adatta. Queste caratteristiche li rendono potenzialmente non etici o peggio criminali, quando il danno è certo, come accadde con gli studi sui prigionieri nella Germania nazista, ed è per questo che ai promotori e responsabili di studi sperimentali sono stati posti vincoli legali ed espliciti obblighi morali.

L'eticità di uno studio è stabilita tramite un bilancio espresso nella Dichiarazione di Helsinki nei seguenti termini:

“La ricerca medica che coinvolge soggetti umani può essere condotta solo se l'importanza degli obiettivi supera i rischi e gli oneri a carico dei soggetti di ricerca” (28).

La Dichiarazione di Helsinki parla genericamente di obiettivi, ma è bene distinguere se tali obiettivi coincidano con benefici personali per il soggetto di ricerca o all'estremo opposto benefici solo per la società ossia il progresso delle conoscenze.

Nel primo caso, quando un soggetto rischia un danno per ottenere un beneficio ci troviamo in una situazione ritenuta lecita non solo nella ricerca, invece è più complicato trovare delle giustificazioni alla partecipazione del soggetto di ricerca quando al rischio non corrisponde un beneficio personale. In quest'ultimo caso vale il principio che nella ricerca su soggetti umani l'interesse di qualsiasi soggetto di ricerca deve avere la precedenza su tutti gli altri interessi anche quelli della scienza e della società (28).

L'unica motivazione accettabile di un soggetto che partecipi ad uno studio anche in assenza di benefici personali è l'altruismo, inoltre tale motivazione dovrebbe non essere oscurata da allettamenti personali.

Soggetti sani si ammette che possano avere anche una retribuzione o qualche vantaggio collaterale che comunque non dovrebbe far dubitare della motivazione sostanzialmente altruistica del loro comportamento (29).

Nel caso di soggetti malati la partecipazione potrebbe essere dovuta al cosiddetto fraintendimento terapeutico (*therapeutic misconception*) ossia il soggetto soprattutto se in condizioni terminali tende a fraintendere l'informativa e sperare che partecipare allo studio possa comunque curarlo (30).

Questo è un esempio di commistione tra pratica medica e ricerca scientifica vissuta diversamente dagli sperimentatori: accettata come inevitabile o desiderabile da quelli che ritengono che lo sperimentatore è comunque un medico per il quale la speranza anche immotivata sia un bene per il paziente e lo sperimentatore che ritiene che gli obiettivi della ricerca clinica siano tendenzialmente in conflitto rispetto agli interessi personali del soggetto in studio e che la ricerca clinica etica debba nettamente distinguersi dalla pratica medica.

Miller, un esponente della seconda corrente di pensiero, arriva a proporre contro qualsiasi tradizione medica di dare una ricompensa sotto forma di una piccola somma di denaro ai pazienti potenzialmente soggetti al fraintendimento terapeutico, che dovrebbe marcare la mancanza di finalità terapeutiche della ricerca (31).

Rischio, danno e beneficio potenziale

Il rischio negli studi clinici è definito in vario modo. Nelle linee guida di etica degli studi epidemiologici del *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) il rischio non è equivalente al danno (32), ma ne esprime la sua probabilità e corrisponde al tasso d'incidenza epidemiologico.

Un esempio di tasso d'incidenza sono i tassi di mortalità, come dire i tassi d'incidenza di morire per incidenti stradali. In una popolazione di centomila persone è probabile che in un anno a causa di incidenti stradali si verifichino 2 morti tra i pedoni, 17 morti in auto e 100 in moto. Il danno corrisponde all'evento morte mentre il numero atteso rispetto alla popolazione quantificata a centomila corrisponde al rischio, stimato quindi come una probabilità.

In uno scenario sperimentale, per una donna di 65 anni, invitata a partecipare con nessuna frattura o altri fattori di rischio, ma una densità ossea pari a un T score di -25, il rischio entro dieci anni di una frattura maggiore sarebbe del 13% e quella di una frattura del femore del 2,8%. Durante i tre anni della sperimentazione del medicinale, ipotizzando una riduzione di fratture del 40%, risulterebbe che il 4,0% dei soggetti nel gruppo placebo (non trattato) avrebbe in media una frattura rispetto al 2,4% dei soggetti trattati con il medicinale. Questi dati forniti a ogni potenziale partecipante costituiscono le previsioni sui risultati dello studio necessarie per prendere decisioni (33)

La maggior parte delle altre linee guida però, non escluse le linee guida sugli studi biomedici della Convenzione di Oviedo (12, 32), accetta che il rischio sia espresso in termini qualitativi abbastanza vaghi, ossia il rischio è interpretato come danno potenziale. Sono ritenute perciò accettabili informative del tipo “effetti collaterali *meno comuni* sono: vomito, depressione che in alcuni casi può richiedere l'interruzione del trattamento”.

Comunque è il caso di notare come sia necessario distinguere tra “danni limitati” e “rischi limitati” perché la prima definizione può significare “danno limitato o lieve molto frequente” ad esempio quando si ritarda un trattamento efficace ai soggetti assegnati al placebo, come ammette la Dichiarazione di Helsinki.

Nel caso di rischio limitato si sottolinea la rarità dell'evento che potrebbe comportare un danno grave o la morte. Le linee guida del *Royal College of Physicians* ritengono che tale rischio per un soggetto sano dovrebbe corrispondere a quello connesso al prendere un volo di linea (33).

Il principio di beneficenza secondo il *Belmont report* richiede che il rapporto tra benefici e rischi sia positivo per tutta la ricerca clinica, più prudentemente le linee guida CIOMS parlano di un rapporto ragionevolmente bilanciato.

Il bilancio dei rischi e benefici non può quasi mai essere valutato precisamente. Già i due termini “rischio” e “beneficio” propongono un confronto improprio. Al termine “rischio” di natura probabilistica, si contrappone il termine beneficio che indica un evento certo e questo oltre a essere illogico è scorretto perché non sarebbero confrontabili benefici certi e rischi solo probabili.

In realtà anche il beneficio è potenziale, questo significa che non tutti i soggetti che ricevono un trattamento sperimentale beneficerebbero dell'evento sperato ad esempio una guarigione.

Il bilancio riguarda solo rischi e benefici potenziali, prevedibili. I rischi prevedibili nelle sperimentazioni sui medicinali riguardano le cosiddette “reazioni avverse da farmaci” delle quali si informa il soggetto nell’informativa prima del reclutamento.

Non è escluso che si possano verificare anche reazioni avverse inattese, rispetto alle quali la popolazione sperimentale è tutelata mediante il monitoraggio degli eventi avversi seri, allo scopo di stabilire il blocco tempestivo del trattamento sperimentale, e dalla copertura assicurativa prevista per il risarcimento di danni causati da qualsiasi evento avverso, oppure connesso all’attività di sperimentazione.

Il rischio “prevedibile” di danno a causa dell’intervento sperimentale deve essere proporzionale ai benefici potenziali e questi possono essere diretti al soggetto di ricerca o riguardare unicamente avanzamenti della scienza e quindi il bene collettivo.

Tali rischi, inoltre, debbono essere proporzionati non solo ai benefici potenziali, ma ai rischi intrinseci che i soggetti corrono a causa degli esiti più o meno gravi della malattia, nel senso che possono essere accettati elevati rischi di effetti collaterali seri legati al trattamento sperimentale di un malato con prognosi grave, ma non per un malato d’influenza.

I rischi sono ritenuti accettabili solo se il soggetto è in grado di dare il suo consenso informato, comunque il consenso informato non deve essere interpretato come una sorta di liberatoria per i ricercatori. La deontologia impone loro di proporre studi per i quali siano intimamente convinti dell’eticità del bilancio tra rischi e benefici potenziali.

Quando il soggetto non è in grado di dare il suo consenso informato e i benefici potenziali ricavabili non sono rivolti a lui allora i rischi devono essere bassi o minimi. La differenza tra un rischio basso e un rischio minimo è che l’ordine di grandezza è proporzionato nel primo caso ai rischi che il soggetto corre quando è sottoposto alle normali pratiche mediche necessarie a mantenere il suo stato di salute, nel secondo caso è proporzionato ai rischi che corre nella sua esistenza di soggetto sano.

In realtà la nostra esistenza è costellata di svariati rischi, abbiamo visto che ci sono sostanziali differenze tra chi va a piedi, in macchina e in moto, forse più operativo è ancorare le definizioni al rischio delle normali pratiche sanitarie dei soggetti sani.

Negli Stati Uniti la ricerca a rischio minimo, nel caso i soggetti siano in grado di dare il consenso informato, serve ad ottenere l’approvazione del comitato etico mediante una procedura semplificata (*expedited*). Qualcosa del genere è stato recentemente previsto in Europa per le sperimentazioni cliniche “a basso livello di intervento” (36).

Sono state fatte delle proposte che quantificano il rischio minimo come inferiore a 1 per milione per l’evento “morte”, come inferiore a 10 per milione per l’evento “danno grave”, mentre per il basso rischio come 1-100 per milione per l’evento “morte” e 10-1000 per milione per l’evento “danno grave” (33).

STUDI OSSERVAZIONALI: ASPETTI SCIENTIFICI E RISVOLTI ETICI

Necessità etica degli studi osservazionali

La maggior parte della ricerca scientifica è sperimentale. Una reazione chimica per sintetizzare un nuovo composto è un esperimento. Gli studi di Mendel che portarono alla scoperta delle leggi fondamentali della genetica si possono definire sperimentali. Anche la ricerca su esseri umani o animali può essere sperimentale, ma a condizione che siano rispettate alcune cautele etiche.

Negli anni Cinquanta del secolo scorso, Doll e Hill sospettavano che il fumo di tabacco facesse male alla salute, ma non verificarono sperimentalmente questa ipotesi. Non potevano reclutare per lo studio soggetti non fumatori e istigarli a fumare. Dovettero quindi reclutare soggetti a prescindere dalle loro abitudini riguardo al fumo.

In generale per studiare l'effetto di sostanze o stili di vita dannosi alla salute dovremo limitarci a studiare soggetti che volontariamente o involontariamente, ma non perché richiesti dallo studio, siano esposti a un potenziale fattore di rischio. In tal caso non si fa ricerca "interventando" sui soggetti, ma osservando circostanze ed evoluzione di un evento spontaneo.

Tali studi, classificati come "osservazionali", prevedono di stabilire un confronto tra gruppi come negli studi sperimentali, con la differenza che il fenomeno in studio non è l'effetto di un intervento sperimentale, ma l'effetto di un'esposizione. L'esposizione è di natura spontanea nel senso che non è condizionata dal ricercatore.

I migliori esperimenti epidemiologici prevedono che l'intervento sia allocato nei due gruppi a confronto mediante una suddivisione random ossia casuale, mentre negli studi osservazionali i soggetti sono classificati nell'uno o altro gruppo del confronto sulla base di caratteristiche personali o di loro esperienze non condizionate dallo studio denominate fattori di rischio.

C'è da notare che nei fenomeni biologici il rapporto causale tra l'iniziale esposizione ad un fattore e il successivo esito è di tipo probabilistico. L'esporsi ad un pericolo, ad esempio il fumo di sigaretta, comporta il "rischio", ma non la certezza di insorgenza della patologia associata. Per tale motivo si parla del fumo come di un fattore di rischio e non di causa del cancro ai polmoni.

L'occorrenza di una malattia è solitamente data dall'esposizione a molteplici fattori di rischio, comunque per i nostri ragionamenti etici va bene anche limitarci ad un modello più semplice dove un unico fattore di rischio è associato all'evento/malattia.

Gli studi osservazionali in genere hanno l'obiettivo di scoprire i fattori di rischio delle malattie per rimuoverli.

I fattori di rischio possono essere esterni ai soggetti in studio come, ad esempio alimenti contaminati, o intrinseci al soggetto come l'obesità.

A questo punto ci potremmo chiedere perché usiamo gli studi osservazionali che servono a scoprire i fattori di rischio, anche per studiare l'effetto di farmaci che dovrebbe curare le malattie? La ragione è che anche se gli studi osservazionali sono effettuati per misurare l'associazione dei fattori di rischio alle malattie, il loro disegno non esclude che possano essere studiati fattori che proteggono dalle malattie ad esempio l'effetto su esseri umani di farmaci, vaccini o altri fattori protettivi intrinseci come la bassa pressione arteriosa nel caso delle malattie cerebrovascolari.

Un'altra questione è perché sia utile uno studio osservazionale, quando si possono usare studi metodologicamente superiori come quelli sperimentali per verificare un effetto presumibilmente benefico come nel caso dei farmaci.

Il motivo è che gli studi sperimentali sono effettuati in condizioni speciali che non corrispondono alla normale pratica della clinica, risulta così utile verificare l'effetto, ad esempio dei farmaci, nella normale pratica clinica mediante studi osservazionali. Tali studi, inoltre, sono adatti anche a verificare eventuali effetti collaterali rari, dato che è meno oneroso rispetto agli studi sperimentali prolungarli nel tempo.

Gli studi osservazionali possono prevedere la partecipazione diretta dei soggetti di ricerca o nel caso di studi storici o retrospettivi anche il solo utilizzo di dati o campioni se disponibili in archivi o banche biologiche.

Anche se gli studi osservazionali non prevedono interventi sperimentali sono possibili altri interventi sui pazienti, a fini unicamente scientifici, come: prelievi biologici, esami strumentali, test psicologici.

Tempistica

Una caratteristica degli studi osservazionali, particolarmente interessante per l'etica della ricerca, è la tempistica (Figura 4).

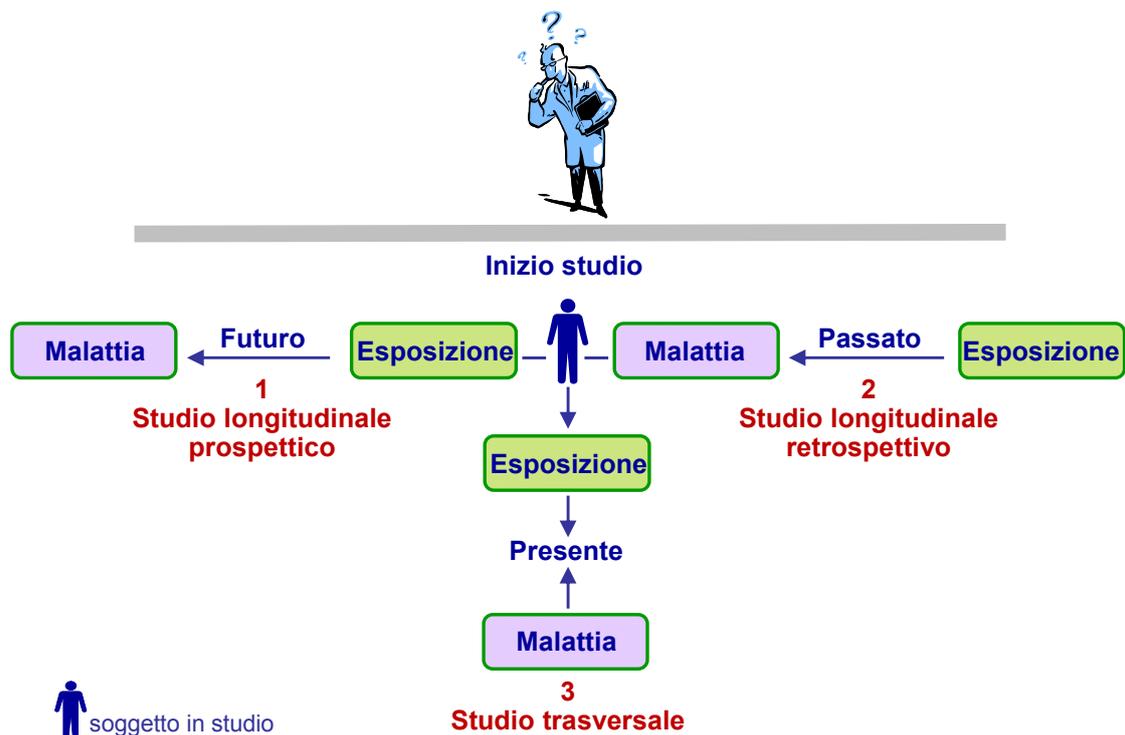


Figura 4. Tempistica di studi epidemiologici, tre possibili percorsi rispetto al tempo

Negli studi prospettici l'inizio dello studio coincide con la verifica dell'esposizione ad un fattore di rischio o protettivo, per proseguire con un periodo di attesa, connesso al periodo di latenza nel caso di malattie, necessario per il verificarsi dell'esito presumibilmente associato all'esposizione. Negli studi longitudinali retrospettivi si ricostruisce l'esposizione passata di un gruppo di soggetti e poi in tempi più vicini o successivi all'inizio dello studio si recuperano le informazioni sugli esiti, ossia i casi occorsi.

Gli studi longitudinali prevedono l'osservazione del periodo tra l'esposizione e l'evento atteso. Si distinguono da altri tipi di studi denominati trasversali che hanno lo scopo di "fotografare" ossia descrivere allo stesso momento lo stato dei soggetti riguardo all'esposizione e all'evento. Tali studi sono particolarmente utili al fine di descrivere scenari sanitari, meno se si vogliono appurare nessi causali.

La tempistica degli studi longitudinali prospettici ne condiziona la valutazione etica. A differenza di quelli retrospettivi, in quelli prospettici l'esposizione al fattore in studio avviene durante lo studio e potrebbe essere condizionata dall'ipotesi in studio, stabilita precedentemente. Per questo quando l'esposizione consiste in un trattamento medico non sempre è evidente che si tratti del miglior trattamento tradizionale (studio osservazionale) o che invece presenti aspetti innovativi (studio sperimentale). A causa quindi del rischio di sedicenti studi osservazionali, di fatto sperimentali, risulta doveroso assicurare la protezione dei soggetti reclutati negli studi prospettici. In altri studi osservazionali dove l'esposizione non consiste in un trattamento medico e si avvalgono di dati ottenuti da esami a rischio minimo o dati d'archivio, il rispetto del diritto alla privacy (*privacy*) è l'aspetto etico preponderante.

Studi prospettici

Il principale studio osservazionale prospettico è lo studio di coorte. La popolazione che costituisce la coorte è costituita da individui esposti e non esposti al fattore in studio, i due gruppi sono osservati per un dato periodo per stabilire se sussista differenza d'incidenza riguardo ad un evento sanitario atteso. In Figura 5, è evidenziato il destino di dieci soggetti reclutati tutti allo stesso momento, di cui cinque esposti ad un determinato fattore, osservati per due anni.

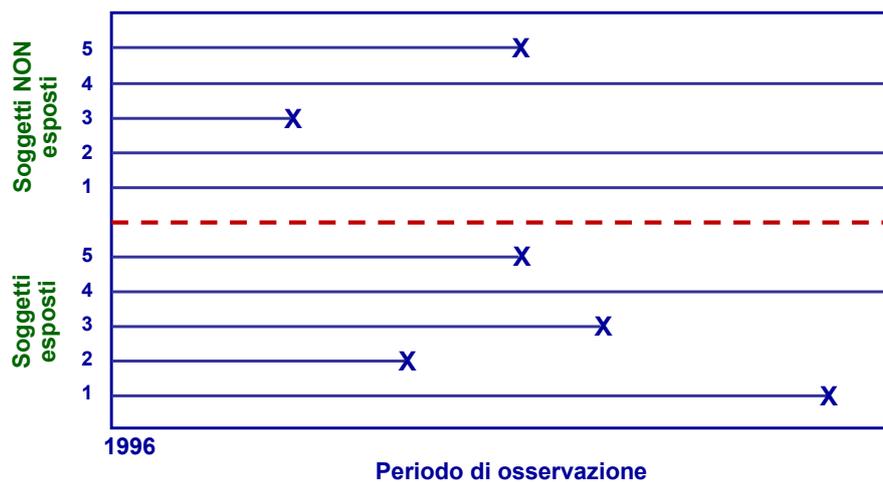


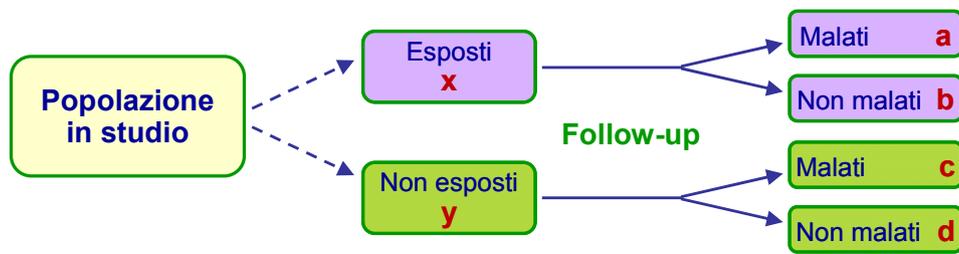
Figura 5. Schema di coorte di 10 soggetti metà dei quali esposti ad un ipotetico fattore, seguiti per due anni per insorgenza della malattia X

Due tra i non esposti e quattro tra gli esposti al fattore in studio durante i due anni hanno manifestato l'evento atteso; i soggetti senza evento sono stati osservati per l'intero periodo di osservazione. Poiché l'evento atteso è una malattia X si conferma, qualora statisticamente significativo, che il fattore in studio potrebbe essere di rischio.

L'esempio mostrato in Figura 5, dato il periodo di osservazione (altrimenti detto follow-up) relativamente breve e l'esiguo numero di soggetti partecipanti, presenta dati completi, ma il disegno dello studio può ammettere periodi di osservazione incompleti. Tale problema è però risolvibile in sede di analisi, se le assunzioni che servono a gestire l'informazione mancante sono verosimili.

In Figura 6 è schematizzato il disegno dello studio di coorte; la numerosità dei gruppi, stimata come frequenza assoluta, è generalizzata dalle lettere x, y, a, b, c, d.

La popolazione è costituita da soggetti "a rischio" di contrarre la malattia in studio (sono esclusi soggetti ammalati o immuni). Le frecce che dalla popolazione in studio portano ai gruppi degli esposti e non esposti sono tratteggiate in quanto i soggetti possono essere classificati come esposti e non esposti in due diversi modi, preventivamente, al momento della costituzione della popolazione in studio (ciò consente un migliore bilanciamento dei due gruppi) o successivamente al reclutamento, in tal caso la popolazione in studio è detta anche "popolazione naturale" (27).



PRIMA
si selezionano
soggetti:

DOPO
i soggetti sono seguiti per vedere se la malattia:

	Si sviluppa	Non si sviluppa	Totale
Esposti	a	b	x
Non esposti	c	d	y

Tasso d'incidenza TI (esposti) = a / x , TI (non esposti) = c / y

Rischio relativo TI (esposti) / TI (non esposti)

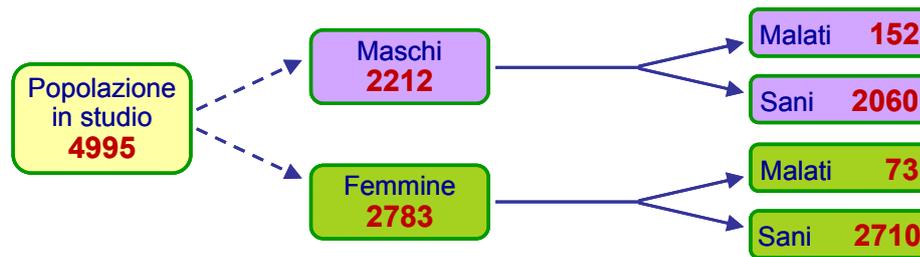
Figura 6. Diagramma di uno studio di coorte (in alto) e riordino delle frequenze assolute secondo le variabili di esposizione e malattia e i risultati ottenibili (in basso)

I dati ottenibili dalle misurazioni dei soggetti partecipanti ad uno studio di coorte sono frequenze assolute che tradizionalmente sono riordinati in una tabellina 2x2 (nella più semplice delle ipotesi) secondo le due categorie d'interesse: esposizione e malattia. L'analisi grezza

(senza aggiustamenti) in coorti basate su popolazioni stabili (senza soggetti non ammalati persi durante il periodo di osservazione) è particolarmente semplice: Consiste nella stima del tasso d'incidenza (rischio) della malattia tra i soggetti esposti e non esposti al fattore di rischio, il cui rapporto fornisce il cosiddetto rischio relativo.

In Figura7 è presentato un esempio di studio di coorte prospettico.

Nella cittadina di Framingham è stata selezionata una coorte di 4995 soggetti di entrambi i sessi tra i 30 e i 59 anni di età. Nei successivi otto anni è stata registrata l'insorgenza di Patologia Cardio-Coronarica (PCC). Di seguito sono riportati i dati rilevati suddivisi per sesso.



esposizione	malattia		Totale
	PCC +	PCC -	
Maschi	152	2060	2212
Femmine	73	2710	2783

Tasso d'incidenza → maschi $(152 / 2212) \times 100 = 6,9$ per 100

→ femmine $(73 / 2783) \times 100 = 2,6$ per 100

Rischio relativo $6,9 / 2,6 = 2,6$

Conclusioni

Il rischio di sviluppare PCC è 2,6 volte superiore nei maschi rispetto alle femmine

Figura 7. Esempio di studio di coorte prospettico (studio statunitense Framingham, 1948-56)

Studi retrospettivi

I principali studi retrospettivi sono gli studi di coorte storici e gli studi caso-controllo. In entrambi l'esposizione e l'esito sono occorsi prima dell'inizio dello studio. La principale distinzione tra i due studi è che la selezione dei soggetti si basa sulla ricostruzione della variabile di esposizione negli studi di coorte storica mentre negli studi caso-controllo sulla ricostruzione della variabile di esito, ossia l'insorgenza della malattia in studio. La selezione dei soggetti può essere condizionata da requisiti metodologici, mentre assolutamente incondizionata

è la successiva classificazione riguardo alla variabile di esposizione negli studi caso-controllo e a quella di esito negli studi di coorte.

La coorte storica ha la stessa struttura della coorte prospettica ma si svolge dal passato lontano (esposizione) al passato prossimo (esito) (vedi Figura 4).

In Figura 8 è schematizzato il disegno di uno studio caso-controllo in cui la numerosità dei gruppi, ossia le frequenze assolute, è indicata dalle lettere in rosso.

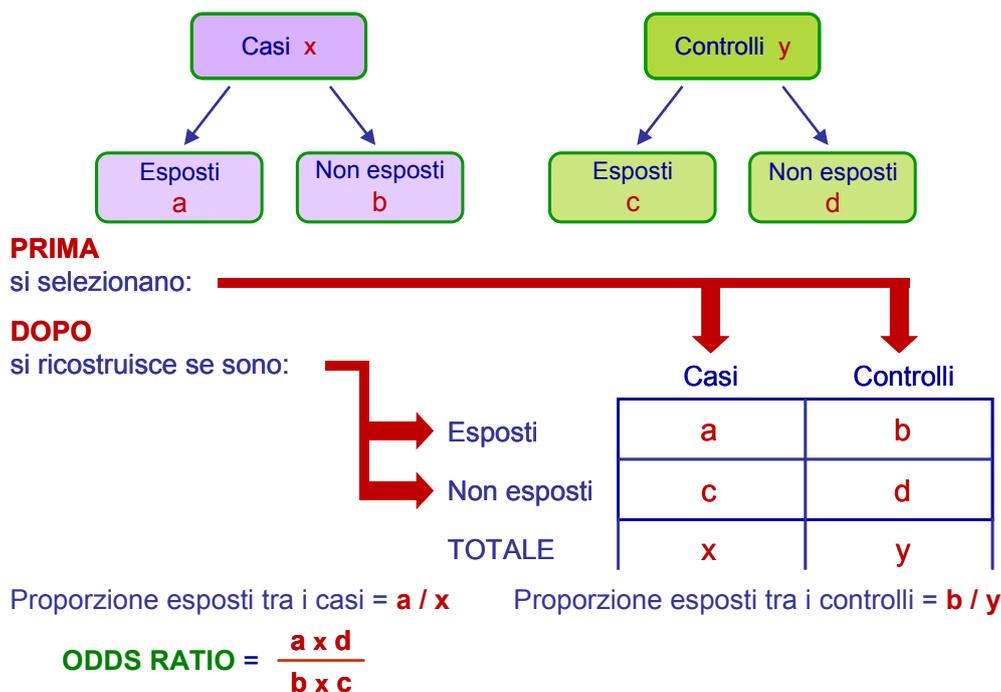


Figura 8. Diagramma di uno studio caso-controllo (in alto). Riordino delle frequenze assolute secondo le variabili di esposizione e malattia e i risultati ottenibili (in basso)

La popolazione selezionata è costituita da due distinti gruppi di soggetti: malati (casi incidenti, in termini operativi casi recentemente diagnosticati) e non malati che idealmente dovrebbero appartenere alla stessa popolazione, ma ragioni di fattibilità impediscono solitamente di garantirlo. I due gruppi sono classificati secondo la loro eventuale esposizione al fattore di rischio in studio.

I dati ottenibili dalle misurazioni dei soggetti partecipanti ad uno studio caso-controllo sono frequenze assolute che tradizionalmente sono riordinati in una tabellina 2x2 (nella più semplice delle ipotesi) secondo le due categorie d'interesse: esposizione e malattia.

L'analisi grezza (senza aggiustamenti) è particolarmente semplice: consiste nella stima dell'odds di esposizione (rapporto degli esposti sui non esposti) tra i soggetti malati e non malati, il cui rapporto fornisce il cosiddetto odds ratio di malattia, che quando la malattia non è comune, ad esempio con un tasso d'incidenza nella popolazione generale sotto al 10%, è interpretabile come rischio relativo. In Figura 9 è presentato un esempio fittizio di studio caso-controllo.

A 3000 soggetti affetti da cancro alla vescica e 5776 soggetti senza cancro alla vescica fu chiesto se avessero usato dolcificanti artificiali. Risposero affermativamente 1293 casi e 2455 controlli.

		Casi	Controlli
Dolcificanti	Sì	1293	2455
	No	1707	3321
		3000	5776

Proporzione esposti tra i casi = $(1293 / 3000) \times 100 = 43,1\%$

Proporzione esposti tra i controlli = $(2455 / 5776) \times 100 = 42,5\%$

Odds Ratio = $(1293 \times 3321) / (1707 \times 2455) = 1,02$

(Nota: Odds Ratio stima del Rischio Relativo)

Conclusioni

Il rischio di chi usa i dolcificanti di sviluppare il cancro è pressoché simile a quello di chi non li usa (Rischio Relativo vicino a 1)

Figura 9. Esempio fittizio di uno studio caso-controllo

Da un punto di vista etico gli studi retrospettivi comportano un rischio trascurabile e richiedono ai soggetti di ricerca un impegno limitato, in genere la ricostruzione di episodi passati o interventi strumentali per precisazioni della diagnosi o dell'esposizione.

Questi studi si basano più su dati d'archivio che su interventi sui soggetti. Il problema etico, di non lieve conto che pongono, riguarda solitamente il rispetto della riservatezza dei dati personali.

Studi trasversali

Alla famiglia delle indagini e degli studi a scopo descrittivo appartengono quelli che in ambiente epidemiologico sono definiti studi trasversali. Tali studi sono particolarmente utili per orientare le attività di salute pubblica. Servono a stabilire la rilevanza e le dimensioni di problemi sanitari o sociali che necessitano di interventi risolutivi.

Tali studi possono presentare problemi di tipo etico rilevante quando affrontano argomenti sensibili legati alla salute e anche argomenti sociali che descrivono condizioni estreme. A differenza degli studi retrospettivi è maggiormente previsto la collaborazione dei partecipanti, non bastando solitamente l'uso di dati d'archivio.

Tra gli studi trasversali sono di particolare rilievo quelli con componente analitica detti studi di prevalenza. Lo scopo di tali studi è di verificare l'associazione tra fattori di rischio e malattia in atto, non solo nuovi casi come nel caso degli studi caso-controllo.

In Figura 10 è presentata la struttura di un tipico studio di prevalenza.

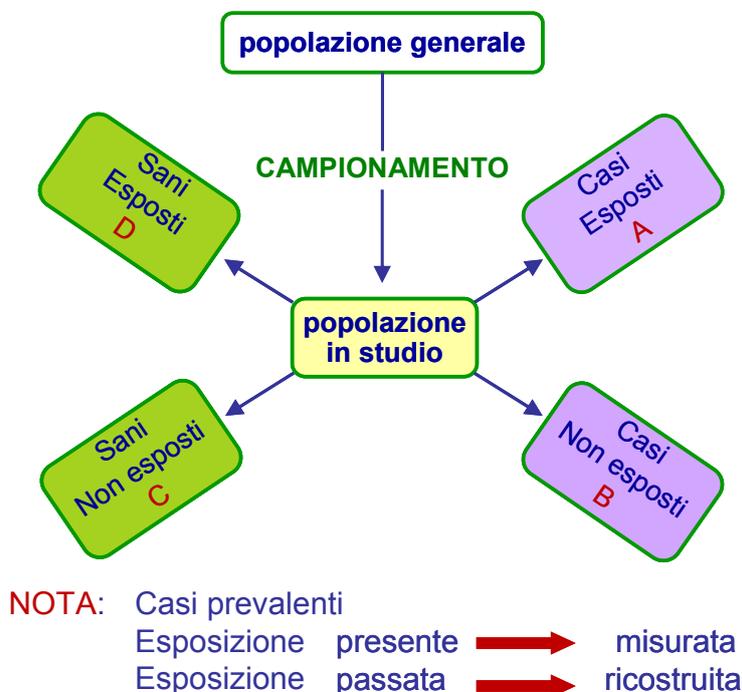


Figura 10. Diagramma di uno studio di prevalenza. I blocchi inclinati intendono rappresentare la contemporaneità delle procedure di classificazione della popolazione in studio (assenza di follow-up)

L'aspetto qualificante di tale studio è il campionamento che deve essere credibilmente rappresentativo di una definita popolazione generale, comprendente i casi in atto, e inoltre la numerosità deve essere tale da consentire l'ottenimento di risultati statisticamente precisi.

I soggetti appartenenti ad una popolazione generale sono classificati allo stesso momento riguardo alla presenza o meno di definite condizioni sanitarie e fattori di rischio d'interesse. Il fatto che non ci sia un periodo d'osservazione nel disegno di questi studi li rende particolarmente convenienti da realizzare, ma al tempo stesso particolarmente discutibili quando si tratta di stabilire una causalità attraverso i loro risultati.

In Figura 11 è presentato un esempio fittizio di uno studio di prevalenza. Si conclude che la prevalenza di malattie cardiovascolari tra persone non vegetariane è circa il doppio rispetto a persone vegetariane. Ma questo risultato non fornisce conclusioni chiaramente causali.

In un campione di popolazione costituito da 2145 soggetti tra i 45 e 52 anni sono stati rilevati 140 casi di patologia cardiocircolatoria (PCC) inoltre è stato verificato che tra i soggetti sani i vegetariani erano 120, mentre tra i malati 4.

		PCC		Totale
		Sì	No	
Vegetariani	Sì	4	120	124
	No	136	1885	2021
		140	2005	2145

Tasso di prevalenza di PCC (vegetariani) = $(4 / 124) \times 100 = 3,2$ per 100

Tasso di prevalenza di PCC (non vegetariani) = $(136 / 2021) \times 100 = 6,7$ per 100

Rapporto di prevalenza = $6,7 / 3,2 = 2,1$

Conclusioni

Essere malato di PCC è 2,1 volte più frequente tra i soggetti non vegetariani rispetto ai soggetti vegetariani.

Figura 11. Esempio fittizio di uno studio di prevalenza

I dati disponibili non ci consentono di capire se la conversione vegetariana sia avvenuta prima o dopo dell'insorgenza della malattia. Risulta ovvio supporre che molte persone abbiano adottato uno stile salutista dopo la scoperta di essere affette dalla patologia cardiocircolatoria.

Qualcuno potrebbe pensare che questo problema si risolva chiedendo ai soggetti quando hanno cominciato ad adottare una dieta vegetariana e quando hanno saputo di essere affetti da una patologia cardiocircolatoria. Ammesso che lo ricordino correttamente, ciò non sarebbe sufficiente perché uno studio di prevalenza non considera i soggetti con malattia cardiocircolatoria che nel "frattempo" sono deceduti, in quanto considera solo i casi presenti nella popolazione generale al momento dell'effettuazione dello studio.

La dieta vegetariana potrebbe essere un fattore prognostico. I dati del nostro esempio sono infatti compatibili con la conclusione che i vegetariani affetti da patologia cardiocircolatoria tendano a sopravvivere più dei soggetti non vegetariani affetti da patologia cardiocircolatoria.

Ambiguità di significato

Come abbiamo visto per i *clinical trial*, altrimenti definiti sperimentazioni cliniche, diverse tradizioni culturali possono dare origini ad ambiguità di significato, così è accaduto che istituzioni o normative abbiano stabilito per gli studi osservazionali definizioni operative che non sempre corrispondevano alla definizione epidemiologica. Ad esempio il DL.vo n.211 del 2003 definiva:

Sperimentazione non interventistica (studio osservazionale): Uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione al commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici. (14)

Questa definizione è dettata dalla necessità di proteggere i soggetti di ricerca che partecipano a studi su medicinali, ma non riguarda gli studi osservazionali in generale. È limitata, prescrive che non sia applicata nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, mentre uno studio osservazionale secondo la teoria epidemiologica può prevedere diagnosi e monitoraggi al di fuori della pratica clinica assistenziale per l'ottenimento di dati scientifici.

Come appendice a questa definizione, nelle successive linee guida dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sono rientrati nella pratica clinica corrente con un'evidente forzatura:

[...] questionari, interviste, diari indagini di economia sanitaria e farmaco economia, valutazioni soggettive da parte del soggetto sul proprio stato di salute, scale di valutazione ed esami ematochimici, il cui uso sia giustificato dal protocollo dello studio (15).

Le stesse linee guida utilmente distinguono se all'inizio dello studio i pazienti sono già stati curati, come avviene negli studi retrospettivi, o saranno curati durante lo studio, come avviene negli studi prospettici.

Nel caso degli studi retrospettivi che si basano su dati d'archivio o sul ricordo dei soggetti in studio, non ci può essere condizionamento scientifico in quanto il protocollo dello studio è stabilito dopo il trattamento terapeutico d'interesse, l'unico aspetto eticamente problematico è che dati disponibili senza la collaborazione dei soggetti reclutati potrebbero essere raccolti a loro insaputa.

Nel caso degli studi prospettici è temporalmente possibile che la pratica clinica corrente possa essere condizionata dalle finalità dello studio e che gli oneri e i rischi scientifici, definiti dalle linee guida come pratica clinica corrente, debbano comunque essere minimizzati.

Possiamo supporre che a fronte di questi problemi le linee guida abbiano previsto come soluzione la seguente regolamentazione:

- l'approvazione preventiva di un comitato etico degli studi di coorte prospettici;
- la notifica ai comitati etici degli studi non riconducibili a quelli di coorte prospettici;

e inoltre:

- il rispetto dei principi generali e delle regole vigenti che riguardano il trattamento dei dati personali negli studi osservazionali
- la previa pubblicazione in un apposito registro curato dall'Agenzia italiana del farmaco delle caratteristiche salienti degli studi osservazionali (15).

Rischi, danni, oneri o violazione di diritti civili

Gli studi osservazionali per definizione escludono rischi connessi all'intervento sperimentale, dato che non è previsto. Possono comunque per ragioni scientifiche comportare rischi, danni, oneri o violazione di diritti civili. Farebbero eccezione per legge gli studi osservazionali riguardanti i medicinali “ che non devono prevedere rischi, danni od oneri oltre a quelli connessi alla normale pratica clinica” questo deriva dal fatto che per legge le procedure di

tali studi sono considerati normale pratica clinica (15). Questa incongruenza (rispetto alla metodologia scientifica) è servita probabilmente a estendere la normale assicurazione contro infortuni prevista per i normali pazienti anche ai pazienti degli studi osservazionali.

Anche per studi osservazionali si possono prevedere rischi a causa di procedure che servono a stabilire le caratteristiche biologiche o psicologiche dei soggetti in studio o a rilevare l'evento atteso o d'interesse.

Esempi proposti di procedure a rischio di serie complicazioni, ritenute accettabili in uno studio che non prevede benefici legati alla ricerca, sono (37):

- Cateterizzazione dell'arteria coronarica;
- Ripetute angiografie coronariche;
- Endoscopie;
- Sospensione di un trattamento terapeutico;
- Challenge study (33);

Esempi proposti di procedure a rischio minimo sono (34):

- prelievi di fluidi del corpo senza intervento invasivo, ad esempio: prelievi di saliva, urina o tampone orale;
- porzioni di tessuto addizionale ottenute ad esempio durante un intervento chirurgico;
- campione di sangue da una vena periferica o capillare;
- esami sonografici, elettrocardiogramma a riposo, una esposizione ai raggi x, TAC o risonanza magnetica senza mezzo di contrasto.

Comunque si ammette che per alcuni soggetti, anche queste procedure potrebbero comportare rischi inaccettabili. Inoltre, non tutte le normative sono concordi, quella statunitense esclude tra le procedure non invasive a rischio minimo quelle basate sui raggi x (38).

I danni più comunemente dovuti a studi osservazionali sono elencati di seguito:

- *Danni fisici diretti, a causa di prelievi ed esami.*

Comunque un ricercatore ha calcolato che il rischio di complicazioni per un prelievo di sangue corrisponde al rischio di avere un incidente di macchina lungo il percorso da casa per andare a prendere il placebo all'ospedale.

- *Danni psicologici diretti, a causa dell'argomento dello studio*

Questionari o interviste riguardanti questioni intime o il ricordo di malattie o episodi dolorosi potrebbero produrre un rischio alla salute psicologica della persona in studio, ma una linea-guida della Convenzione di Oviedo ammette che: *leggeri e temporanei stress emotivi non dovrebbero essere considerati come "danno psicologico"* (12, 32).

- *Danni fisici e psicologici indiretti, come conseguenza di affermazioni fatte dal soggetto su violenze passate subite.*

Per esempio, intervistare donne su violenza domestica subita, può esporle al rischio di ulteriore violenza (32).

- *Danni psicologici e materiali a causa di utilizzo di dati personali*

Ad esempio licenziamento, restrizioni della polizza per l'assicurazione sulla salute a causa della violazione della riservatezza; la prigione, nel caso che il soggetto riporti episodi che si possono configurare come reati. Negli Stati Uniti, per studi che comportano il rischio di questi danni, il ricercatore può ottenere il *confidentiality certificate* da parte dei *National Institutes of Health* che lo dispensa dal denunciare questo tipo di episodi o di fornire informazioni anche se richiesto dalle autorità.

- *Danni psicologici e materiali a causa della partecipazione a studi di argomento socialmente riprovevole*
La semplice partecipazione ad uno studio sull'AIDS, se risaputo, può produrre per il soggetto discredito ed emarginazione.
- *Danni psicologici e materiali, quando conclusioni di uno studio anche basato su dati d'archivio (a rischio fisico zero) coinvolgono un gruppo sociale*
Ad esempio, all'inizio dell'epidemia di AIDS i primi studi determinarono una pesante discriminazione della comunità omosessuale, sebbene le principali cause dell'epidemia, ossia la promiscuità personale (es. lo scambio di siringhe) e sessuale, non riguardassero necessariamente i componenti di tale gruppo.

L'onere, indicato nelle linee guida internazionali col termine inglese *burden*, si riferisce all'impegno o al disagio causato dalla partecipazione ad uno studio.

Tale onere può essere connesso al disegno dello studio, come per esempio: sottoporsi a visite o a esami in eccesso rispetto alle necessità mediche o l'interruzione di routine terapeutiche; altrimenti può essere connesso a problemi organizzativi, come dover aspettare troppo tra una visita medica e l'intervista utile allo studio.

L'onere a differenza del rischio è quasi sempre certo, e si ammette che possa essere ricompensato, anche con danaro, e come i rischi dovrebbe essere minimizzato.

Tutti questi svantaggi potrebbero essere presenti nella ricerca sperimentale, sono però stati elencati a proposito della ricerca osservazionale per sottolineare la questione etica per questo tipo di studi che spesso è dato per scontato essere assente.

Fanno eccezione e sono ampiamente dibattute le questioni (non considerate in questo rapporto) legate alla violazione della privacy, problema particolarmente presente negli studi osservazionali retrospettivi (39).

CLASSIFICAZIONE ETICA DEGLI STUDI CLINICI

Già la Dichiarazione di Helsinki ha ripensato le sue prescrizioni rinunciando a distinguere la ricerca terapeutica dalla ricerca non terapeutica. Anche se apparentemente la ricerca terapeutica dovrebbe porre meno problemi etici rispetto a quella non terapeutica, è merito di Levine avere dimostrato che l'ovvio non sempre è semplice e vero (37).

In realtà l'etica della ricerca non si basa su classificazioni legate alle varie professioni e anche gli epidemiologi si debbono rassegnare a non basarsi sulle loro classificazioni (studi sperimentali, di coorte, caso controllo). Serve alla ricerca una classificazione adatta al ragionamento etico, né clinica, né epidemiologica.

Inutile dire che già negli Stati Uniti decenni fa la legge riguardo alla protezione dei soggetti si basava su uno schema che suddivideva gli studi secondo il livello di rischio.

Su questo tema, in analogia con quanto stabilito negli Stati Uniti, l'Unione Europea ha ultimamente emanato un regolamento con valore legale (36).

Di seguito è riportata la classificazione originale della versione italiana:

Ai fini del presente regolamento si applicano inoltre le seguenti definizioni:

- 1) «studio clinico»: qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani volta a:
 - a) scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali;
 - b) identificare eventuali reazioni avverse di uno o più medicinali; oppure
 - c) studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di uno o più medicinali, al fine di accertare la sicurezza e/o l'efficacia di tali medicinali;
- 2) «sperimentazione clinica»: uno studio clinico che soddisfa una delle seguenti condizioni:
 - a) l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato;
 - b) la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; o
 - c) sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica; 27.5.2014 L 158/11 Gazzetta ufficiale dell'Unione europea IT (1)GU C 253 del 3.9.2013, pag. 10.
- 3) «sperimentazione clinica a basso livello di intervento»: una sperimentazione clinica che soddisfa tutte le seguenti condizioni:
 - a) i medicinali sperimentali, ad esclusione dei placebo, sono autorizzati;
 - b) in base al protocollo della sperimentazione clinica,
 - i) i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio; o
 - ii) l'impiego di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati membri interessati; e
 - c) le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi Stato membro interessato;
- 4) «studio non interventistico»: uno studio clinico diverso da una sperimentazione clinica.

Come si può notare queste definizioni non sono direttamente riconducibili all'epidemiologia, il termine sperimentazione non indica necessariamente quello che gli epidemiologi intendono per studio sperimentale, controllato e randomizzato.

La classificazione si basa sul tipo d'intervento sanitario in studio che può non essere tra quelli riconosciuti dalle autorità responsabili o può essere tra quelli riconosciuti, in quest'ultimo caso si deve considerare anche la procedura con cui si attua l'intervento sanitario che può essere a sua volta quella approvata dalle autorità sanitarie o altrimenti basata su solide prove scientifiche per considerare la sperimentazioni *a basso livello d'intervento*.

Sulla base di queste recenti definizioni si potrebbe dedurre, sbagliando, che il nuovo approccio legale all'etica della ricerca, in particolare alla protezione dei soggetti impiegati nella ricerca, possa fare a meno delle competenze epidemiologiche, in realtà è vero il contrario. È eliminata la superficiale e forviante definizione di studio osservazionale, lo studio interventistico non è più meccanicamente riconducibile ad uno studio sperimentale e si pone la questione di decidere fino a che punto siano interventistici le sperimentazioni *off-label* o di studi comparativi di farmaci autorizzati, tutto ciò richiede diverse competenze non ultimo un uso ragionato dei concetti dell'epidemiologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Delvecchio G. Comitati, etica e medicina. *Tendenze nuove* 2010;3: 311-22.
2. Schmidt H, Mehring S, McMillan J. Interpreting the Declaration of Helsinki (2208): “must”, “should” and different kinds of obligation. *Med Law* 2010;29:565-91.
3. Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health. *Bull World Health Organ* 2008;86:650-1.
4. Rosmini F, Ferrigno L. *Esercizi di etica della ricerca: discussione su quattro casi controversi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012 (Rapporti ISTISAN 12/31).
5. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Belmont Report - Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research*. Washington, DC: U.S. Department of Health & Human Services; 1979. Disponibile all'indirizzo: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>; ultima consultazione 14/04/2015.
6. U.S. Department of Health & Human Services. *Code of Federal Regulations. Title 45 Public Welfare Department of Health and Human Services. Part 46 Protection of human subjects*. Washington, DC: U.S. Department of Health & Human Services; 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/ohrpregulations.pdf>; ultima consultazione 15/10/13.
7. Stafford RS. Regulating off-label drug use. Rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008;358:1427-29.
8. Annas GJ. Cancer and the constitution – Choice at life's end. *N Engl J Med* 2007; 357:408-13.
9. Taylor GJ, Wainwright P. Open label extension studies: research or marketing? *BMJ* 2005; 331:572-74.
10. Wade DT. Ethics, audit, and research: all shades of grey. *BMJ* 2005; 330:468-471. Cassarett D, Karlawish JHT, Sugarman J. Determining when quality improvement initiatives should be considered research – proposed criteria and potential implications. *JAMA* 2000; 283:2275-80.
11. Miller FG, Emanuel EJ. Quality-improvement research and informed consent. *N Engl J Med* 2008;358:765-9.
12. Council of Europe. *Additional protocol to the convention on human rights and biomedicine, concerning biomedical research*. Strasbourg: Council of Europe; 2005.
13. Ministero della Sanità. Decreto 15 luglio 1997. Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale* n. 191, *Suppl. Ordinario*. n. 162, 18 agosto 1997.
14. Italia. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. *Gazzetta Ufficiale* n. 184, *Suppl. Ordinario* n.130, 9 agosto 2003.
15. Agenzia italiana del farmaco. Determinazione 20 marzo 2008. Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci. *Gazzetta Ufficiale* n. 76, 31 marzo 2008.
16. Steinbrook R. How best to ventilate?: trial design and patient safety in studies of the Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1393-401.
17. Freedman B. Equipoise and ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987;317:141-5.
18. Ministero della Salute. Decreto Ministeriale 12 maggio 2006. Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale* n.194, 22 agosto 2006.

19. Drazen JM. Controlling research trials. *N Engl J Med* 2003; 348:1377-80.
20. Steinbrook R. Trial design and patient safety – the debate continues. *N Engl J Med* 2003; 349:629.
21. Rosen CJ, Khosla S. Placebo-controlled trials in osteoporosis – proceeding with caution. *N Engl J Med* 363;14:1365-9.
22. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000;283:2701-11.
23. Murphy TF. *Case studies in biomedical research ethics*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press; 2004.
24. Clinical trial of nutritional supplements and age-related cataract study group. A randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of multivitamin supplementation for age-related lens opacities. Clinical trial of nutritional supplements and age-related cataract. Report no. 3. *Ophthalmology* 2008;115:599-607.
25. Coccia EM, Stellacci E, Valtieri M, Masella B, Feccia T, Marziali G, Hiscott J, Testa U, Peschle C, Battistini A. Ectopic expression of interferon regulatory factor-1 potentiates granulocytic differentiation. *Biochem J* 2001;360:285-94.
26. Italia. Decreto legislativo 30 giugno 2003, n.196. Codice in materia di protezione dei dati personali. *Gazzetta Ufficiale* n.174 del 29 luglio2003 - Suppl. Ordinario n. 123.
27. Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Boston: Little Brown; 1986.
28. World Medical Association. Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.
29. Dickert N, Grady C. What’s the price of a research subject? Approaches to payment for research participation. *N Engl J Med* 1999;341:198-203.
30. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep* 1987;17:20-4.
31. Miller FG, Roseinstein DL. The therapeutic orientation to clinical trials. *N Engl J Med* 2003;348:1383-6.
32. Council for International Organizations of Medical Sciences. *International ethical guidelines for epidemiological studies*. Geneva: CIOMS; 2008.
33. Rosen CJ, Khosla S. Placebo controlled trials in osteoporosis proceeding with caution. *N Engl J Med* 2010; 363:1365-7.
34. Council of Europe. *Explanatory report to the additional protocol concerning biomedical research (Convention of Oviedo)*. Strasbourg: Council of Europe; 2004.
35. Hope T, Mcmillan J. Challenge studies of human volunteers: ethical issues. *J Med Ethics* 2004;30:110-6.
36. Europa. Regolamento (UE) N. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE (Edizione in lingua italiana). *Gazzetta ufficiale dell’Unione europea* L158/1, 27 maggio 2014.
37. Levine RJ. The need to revise the Declaration of Helsinki. *N Engl J Med* 1999; 341:531-4.
38. Office for Human Research Protections. *Categories of research that may be reviewed by the Institutional Review Board (IRB) through an expedited review procedure*. Washington, DC: U.S. Department of Health & Human Services; 1998. Disponibile al: <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/expedited98.html>, ultima consultazione 23/04/2015.
39. Italia. Decreto legislativo 30 giugno 2003, n.196. Codice in materia di protezione dei dati personali. *Gazzetta Ufficiale* n. 174, 29 luglio 2003.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di dicembre 2015, 6° Suppl.*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, gennaio 2016