

Nove punti per la ricerca sui neonati in terapia intensiva

Carlo Bellieni, Franco Bagnoli, Giuseppe Buonocore

UO di Terapia Intensiva Neonatale; UO di Pediatria Neonatale; Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione, Università di Siena

Abstract

Nine points for research in newborns in Intensive Care Units

The Authors expose the principles for a correct approach to clinical trials in newborns, on the basis of literature, and of clinical and research experiences. The particular fragility of newborns and their incapacity to give an informed consent is underlined, as well as the fragility of parents who may undergo pressures to accept.

Quaderni acp 2006; 13(6): 233-235

Key words *Clinical trials. Newborns. Informed consent*

Gli Autori sulla base della letteratura e dell'esperienza clinica e di ricerca espongono i principi per un corretto approccio ai trial clinici su neonati. Vengono sottolineate la particolare fragilità del bambino di questa età, la sua incapacità di dare un consenso e la particolare fragilità dei genitori che possono inconsapevolmente subire pressioni per accettare.

Parole chiave *Clinical trials. Neonati. Consenso informato*

L'articolo di Carlo Bellieni e coll. affronta uno degli argomenti più "caldi" e attuali della neonatologia: quello dell'eticità della conduzione di una ricerca sui neonati in terapia intensiva. Gli Autori formulano una loro proposta per un approccio moderno ed eticamente sostenibile alla ricerca sui neonati, partendo da alcune riflessioni personali e da altre ricavate dalla letteratura. La proposta, pur condivisibile nel suo impianto generale, non rappresenta la posizione ufficiale della rivista sui temi trattati. Ci auguriamo, pertanto, che la sua pubblicazione sia di stimolo per altri interventi, riflessioni e discussioni (ndr).

Il problema di ottenere il consenso esplicito e informato dai soggetti di una ricerca è un fenomeno relativamente recente, della metà del 20° secolo. Il rifiuto di una medicina paternalistica praticata fino ad allora ha portato a un'augmentata preoccupazione per i diritti dell'individuo, ciò anche in contrapposizione alle sperimentazioni orrende e non etiche praticate nella Germania nazista; il Codice di Norimberga che ne scaturì fu il primo codice di bioetica mai scritto: all'articolo 1 vi è sancito l'obbligo del consenso volontario informato nella ricerca sugli esseri umani (1-2).

Il valore dell'individuo è ribadito dal concetto di "autonomia" che è uno dei quattro principi espressi da *Beauchamp and Childress*: il consenso deve essere dato liberamente o volontariamente; deve essere sempre fornita una sufficiente informazione per permettere una comprensione di quello che si intende fare, compresi i rischi; infine, la persona che dà il consenso deve essere consapevole (3). Un procedimento non autorizzato in un adulto costituisce reato, a meno che il paziente abbia una comprensione essenziale di quanto è proposto e vi acconsenta. Una informazione insufficiente è reato di negligenza.

Vediamo come questo abbia delle specifiche ricadute nel campo della neonatologia, ove è possibile e necessario eseguire ricerche su nuovi farmaci o trattamenti (ricerca terapeutica), o su particolari elementi fisiopatologici (ricerca non terapeutica). Entrambe sono considerate eticamente lecite da vari Autori, in quanto o lo stesso soggetto, o altri soggetti di caratteristiche simili potranno avvantaggiarsene (4). Ovviamente parleremo di rischi minimi, perché, mentre su questi il dibattito è aperto ed essi vanno regolamentati, per i rischi di maggior importanza la preclusione di ogni studio che li preveda deve essere totale.

Negli ultimi anni la ricerca in campo neonatologico è andata incrementandosi, con contributi sia pluridisciplinari che di singole specialità. Al contempo, mentre si andava sviluppando un incremento nel garantismo verso il paziente sottoposto a sperimentazione, come abbiamo sottolineato, è stato messo a rischio il riconoscimento della piena dignità del neonato come persona (5-6). Per questo è indispensabile vigilare affinché i punti fermi sanciti per l'adulto non cedano a pericolose derive. Nella sperimentazione sui neonati ci troviamo nella difficile situazione di dover intraprendere studi clinici, ma allo stesso tempo di non avere un diretto consenso dei soggetti coinvolti. Questo viene superato normalmente con l'intervento dei comitati etici locali, dei genitori o dei legali rappresentanti dei bambini.

Il Royal College di Londra nel 2000 (7) propose delle linee-guida per la sperimentazione su minori (*tabella 1*). Fornire delle linee-guida è fondamentale per salvaguardare genitori e bambino da richieste scorrette che rasentano la frode (8). Il genitore o il comitato di bioetica non possono infatti autorizzare esami pericolosi per il bambino. "Procedure come biopsia polmonare o epatica, puntura

AVVISO IMPORTANTE

A partire dal numero 1 del 2007, *Quaderni acp* sarà inviato esclusivamente agli iscritti all'Associazione. Non saranno, cioè, più inviate copie omaggio. L'Associazione ha però a disposizione un numero ridotto di copie che può riservare ai non iscritti: soprattutto ai nostri referee, a collaboratori della rivista e dei gruppi locali e agli specializzandi in Pediatria durante il periodo della specializzazione.

Quindi, gli amici che vogliono continuare a ricevere la rivista, pur non essendo iscritti all'ACP, sono pregati di chiederlo indirizzando, quanto prima, una e-mail all'indirizzo redazionequaderni@tiscali.it. Nei limiti delle possibilità, si cercherà di soddisfare le loro richieste.

Per corrispondenza:
Carlo Bellieni
e-mail: c.bellieni@tin.it

arteriosa, cateterizzazione cardiaca non sono giustificate per esclusivi fini di ricerca. Devono essere eseguite quando la ricerca è unita alla diagnostica o il trattamento vuole beneficiare il bambino interessato" (8).

A titolo di esempio, consideriamo le implicazioni che comporta il semplice prelievo di sangue al neonato. La semplice puntura del tallone per ottenere un campione di sangue è estremamente dolorosa nel neonato, e un genitore o un comitato etico non composto di specialisti neonatologi possono non rendersi conto di tutte le implicazioni che questo apparentemente banale intervento ha sul paziente neonatale o prematuro. Studi biochimici che prevedono sottrazione di sangue possono determinare anemizzazione o ipovolemia e shock, se eseguiti in modo eccessivamente rapido o in quantità eccessive: "Il volume di sangue prelevato deve essere tale da non causare anemia: un bambino di 600 grammi ha solo circa 50 ml di sangue": prelevare 1 ml di sangue in questi bambini corrisponde in proporzione a prelevare 100-150 ml in un adulto (4). Il prelievo, infine, allo scopo di evitare stress e dolore, non dovrebbe essere eseguito se non in concomitanza ad altro prelievo programmato per fini clinici. Se la quantità di sangue dei due prelievi risulta eccessiva, la sperimentazione non ha luogo. In alternativa all'analisi del plasma, si possono scegliere altre vie, come l'analisi della saliva, dell'urina o, in alcuni casi, del sangue placentare. È facile con poche gocce di sangue eseguire esami biochimici molto raffinati, per esempio l'analisi di particolari geni.

Altro esempio è l'analisi genomica che è spesso utile ai fini clinici, ma qualora venisse fatta a scopo unicamente di ricerca per geni di malattie che si manifesteranno in età adulta, specie quelle per cui non c'è trattamento, e per geni di tratti minori, è da configurarsi come intromissione nella privacy dell'individuo, perché non è detto che il neonato abbia interesse a conoscere questo dato che tuttavia gli/le sarà svelato senza la sua richiesta, provocando rischi psicologici già evidenziati dal Comitato Nazionale di Bioetica (9). Infine, riguardo al problema del coinvolgimento dei genitori, ricordiamo che essi

TABELLA 1: LINEE-GUIDA DEL ROYAL COLLEGE PER LA SPERIMENTAZIONE SUI MINORI

1. La ricerca che coinvolge i bambini è importante per tutti i bambini e deve essere supportata e incoraggiata e condotta in modo etico.
2. I bambini non sono piccoli adulti.
3. La ricerca deve essere fatta sui bambini solo se una pari ricerca sugli adulti non risponde alle domande poste.
4. Una procedura di ricerca che non benefici direttamente il bambino non è necessariamente non etica o illegale.
5. Tutti i progetti di ricerca su bambini devono essere sottoposti a un comitato etico.
6. Un consenso legalmente valido deve essere ottenuto dal bambino, dal genitore o dal tutore. Quando il consenso del genitore è ottenuto, bisogna chiedere anche l'adesione del bambino in età scolare.

TABELLA 2: SEI PUNTI PER INFORMARE CORRETTAMENTE I GENITORI SU UN TRIAL CLINICO

1. Informare i genitori sulla ricerca e i loro diritti prima di qualunque sollecitazione.
2. Chiedere ai genitori se vogliono essere coinvolti in ricerche.
3. Coinvolgere in una ricerca alla volta.
4. Assicurare che lo studio sia rilevante per l'attuale stato clinico del neonato.
5. Evitare il sovraccarico di informazioni.
6. Concedere ai genitori il tempo appropriato per decidere.

TABELLA 3: NOVE PUNTI IMPRESCINDIBILI PER UNA RICERCA ETICA SUI NEONATI

1. Il rapporto rischi/benefici di un trial di ricerca deve essere ben documentato.
2. La sperimentazione deve essere approvata dal comitato etico locale che deve considerare che il neonato non è un adulto in miniatura: quello che un adulto accetterebbe non necessariamente è accettabile da un neonato.
3. La sperimentazione deve essere approvata dal legale tutore del bambino che potrà recedere in qualunque momento.
4. La proposta della sperimentazione deve essere fatta ai legali tutori solo dopo che essi hanno avuto informazioni tramite un modulo loro consegnato che spieghi cosa è una ricerca e i diritti dei partecipanti ad essa e dopo che hanno sottoscritto il modulo accettando di venir contattati a tal fine.
5. Si devono spiegare correttamente per iscritto e dettagliatamente i termini della ricerca. Sono da proibire termini quali "piccolo", "insignificante", "di scarsa entità", riferiti alla quantità di sostanza organica da prelevare, al disagio del bambino o al rischio per la sua salute.
6. Ogni farmaco o trattamento sperimentale e ogni studio comportamentale, biochimico o fisiologico su un neonato devono essere condotti in modo da non nuocerli. Le quantità di sangue utilizzate non devono eccedere i 500 microlitri nel prematuro di peso inferiore a 1000 grammi.
7. È proibito per fini sperimentali provocare un dolore o uno stato di malessere.
8. È proibito per fini sperimentali e non clinici eseguire indagini che violino la privacy del neonato, svelando parti del suo patrimonio genetico.
9. I genitori possono, se lo richiedono, ricevere i risultati sia dell'esame del loro bambino che dell'intero esperimento.

dovrebbero essere considerati parte attiva dell'esperimento, e riceverne per esempio i risultati (10). Golec e altri studiosi recentemente hanno proposto sei punti per un corretto colloquio con i genitori al fine di reclutare i neonati in studi clinici (tabella 2) affinché l'approccio per reclutare il bambino non debba essere di tipo "paternalistico", con l'ovvia difficoltà morale dei genitori a negare l'assenso (11). Tuttavia, questo lascia insoluti due problemi:

1. l'opportunità di questo "consenso per procura". Le linee-guida del Dipartimento di Salute USA stabiliscono che: "Coloro che agiscono per conto del bambino possono solo dare legalmente il loro consenso a condizione che l'intervento sia di beneficio per il bambino stesso. Se hanno la responsabilità di sottoporre il bambino a rischi (che non siano insignificanti o trascurabili) che non vadano nell'interesse del bambino, si può dire che agiscono illegalmente (12)";
2. l'effettiva capacità del genitore di cogliere l'entità del tipo di intervento sperimentale, sia dal punto di vista del dolore, stress o eventuale danno provocato, sia da quello della libertà effettiva che il genitore ha nel contrastare o assecondare le richieste dello sperimentatore che in molti casi è anche al contempo il medico curante: "Un ulteriore problema è che i genitori dei bambini in terapia intensiva sono vulnerabili. Il loro consenso è richiesto mentre il loro bambino è in cura dal medico che fa la richiesta. I genitori sono estremamente ansiosi per il benessere del neonato e la madre può ancora non essersi ripresa dal parto. Spesso sperimentano un senso di impotenza, la loro conoscenza medica può essere scarsa e possono non comprendere argomenti medici sottoposti loro al momento dello stress. Sia che siano d'accordo o meno all'inserimento del bambino nella sperimentazione, possono provare sensi di colpa" (13).

Per questo abbiamo proposto nove punti per tutelare il neonato in corso di sperimentazioni cliniche (tabella 3). Crediamo che l'argomento esposto richieda appro-

fondimento e riflessione da parte di chi in Italia fa ricerca sui neonati. A fronte del bene prodotto dalla ricerca, il bene del neonato non deve mai essere scavalcato. Nei primi giorni e mesi di vita l'essere umano è particolarmente debole e fragile, e anche i suoi genitori sono spesso provati da stress. Non è etico approfittare delle condizioni "favorevoli" per iniziare un trial o per richiedere un consenso a meno che non si abbia la calma per spiegare e coinvolgere, e la capacità morale di farlo solo in previsione di un beneficio che il bambino stesso ne trarrà. Se il bambino stesso non ne abbia un potenziale beneficio, la ricerca che provochi anche un minimo stress o dolore non è da ritenere etica. ♦

Bibliografia

- (1) Mason JK, McCall Smith RA. Law and Medical Ethics. London: Butterworths, 1994.
- (2) Mason S. Obtaining informed consent for neonatal randomised controlled trials an "elaborate ritual"? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88:F280-5.
- (3) Beauchamp T, Childress J. Principles of Biomedical Ethics. Oxford: Oxford University Press, 1994.
- (4) Bainham A, Cretney S. Children: The Modern Law. London: Family Law Society, 1993.
- (5) Neuberger J. The role of research ethics committees in the United Kingdom. Ethics and Health Care. London: King's Fund Institute, 1992.
- (6) Doyal L, Wilsher D. Towards guidelines for withholding and withdrawal of life prolonging treatment in neonatal medicine. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1994;70:F66-70.
- (7) Royal College of Paediatrics. Child Health: Ethics Advisory Committee Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. Arch Dis Child 2000;82:177-82.
- (8) Allmark P, Mason S, Gill AB, Megone C. Obtaining consent for neonatal research. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F166-7.
- (9) Comitato Nazionale per la Bioetica: Orientamenti di bioetica per i test genetici. 19 novembre 1999.
- (10) Snowdon C, Garcia J, Elbourne D. Reactions of participants to the results of a randomised controlled trial: exploratory study. BMJ 1998;317:21-6.
- (11) Golec L, Gibbins S, Dunn MS, Hebert P. Informed consent in the NICU setting: an ethically optimal model for research solicitation. J Perinatol 2004;12:783-91.
- (12) Department of Health. Local Research Ethics Committees. London: DoH, 1991;HSG(91)5.
- (13) Burgess E, Singhal N, Amin H, McMillan DD, Devrome H. Consent for clinical research in the neonatal intensive care unit: a retrospective survey and a prospective study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F280-5.

LA SALUTE NEL MONDO

Africa: mutilazioni genitali e parto

Le donne sottoposte alla mutilazione dei genitali sono più esposte a parti difficili e i loro figli corrono un rischio di mortalità più alto alla nascita. Sono i risultati di uno studio dell'Oms che ha esaminato i dati ospedalieri di quasi trentamila partorienti in sei paesi africani dove è praticata la mutilazione genitale: Burkina Faso, Ghana, Kenya, Nigeria, Senegal e Sudan.

In caso di grave mutilazione la probabilità di parti cesarei è del 30 per cento, di emorragie postpartum del 70 per cento e di rianimazione neonatale del 66 per cento. La mortalità dei neonati varia dal 15 al 55 per cento. Si stima che in Africa muoiano dai dieci ai venti bambini in più ogni mille nati, come conseguenza di questa pratica. La mutilazione riguarda più di cento milioni di donne in tutto il mondo. (Fair News, 09/06/2006)

America Latina: mortalità neonatale e cesareo

Una indagine su 97.000 parti in America Latina rivela che il 33% avviene per cesareo. Il cesareo è associato positivamente con un trattamento antibiotico postpartum, con una severa morbilità/mortalità materna, con un aumento della mortalità neonatale e con più elevati ricoveri nelle terapie intensive per oltre 7 giorni. La mortalità neonatale aumenta con il cesareo fra il 10 e il 20% (Lancet 2006;367:1819)

Erbe cinesi

Un uomo di 30 anni, cinese, si ricovera a Londra con una ematuria macroscopica e creatinina molto alta. Da 5 anni si cura con erbe cinesi che sono indicate come epatoprotettori e contengono *Longdan Xieganwan* che a sua volta contiene *acido aristolochico*. Gli viene riscontrato un tumore vescicale a cellule transizionali. Per l'alta creatinina viene eseguita una biopsia renale che riscontra una fibrosi interstiziale. L'*acido aristolochico* è conosciuto come causa sia di fibrosi renale fino all'insufficienza che di atipie cellulari con evoluzione in carcinoma a cellule transizionali della vescica. Recentemente 100 cittadini cinesi hanno avanzato un procedimento di risarcimento contro il produttore di erbe contenenti *Longdan Xieganwan*. (Lancet 2006;368:338)