

## Indagine sull'ottenimento del consenso informato e sul ricorso al comitato etico nella ricerca clinica ed epidemiologica in Italia

Francesco Rosmini, Luigina Ferrigno

Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, Istituto superiore di sanità, Roma

Corrispondenza: Francesco Rosmini, Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, Istituto superiore di sanità, viale Regina Elena 299, 00161 Roma; tel. 06 49904156, fax 06 49904170; e-mail: rosmini@iss.it

## Obtaining informed consent and resorting to ethical committee in clinical and epidemiological research in Italy. A survey

### Cosa si sapeva già

- Fin dagli anni Novanta è stato rilevato che numerosi studi su soggetti umani non menzionavano procedure etiche di consenso informato o di approvazione del comitato etico, contravvenendo ai principi della Dichiarazione di Helsinki.
- Le principali ragioni di tale mancanza erano individuate nell'assenza di espliciti riferimenti ai dettami della Dichiarazione di Helsinki nelle linee guida a cura dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) per uniformare lo stile dei manoscritti dei periodici biomedici e nella conseguente variabilità delle richieste etiche nelle istruzioni per gli autori.

### Cosa si aggiunge di nuovo

- È stata verificata ancora negli anni 2001 e 2002, limitatamente ad autori italiani, la stessa variabilità riguardo alla menzione di procedure etiche in articoli a carattere clinico o epidemiologico.
- Le linee guida della ICMJE non sono diventate più stringenti. Nelle riviste permane la stessa variabilità circa le indicazioni etiche nelle istruzioni per gli autori.
- L'attuazione delle procedure etiche da parte degli autori dipende dal tipo di studio riguardo a: dati raccolti, disegno, obiettivi, vulnerabilità della popolazione e soprattutto eventuali richieste legali di protezione dei soggetti di ricerca.

### Riassunto

**Obiettivi:** descrivere le modalità del ricorso a procedure di consenso informato (CI) e di revisione del comitato etico (CE) nell'ambito della ricerca clinica e sanitaria italiana.

**Disegno:** indagine.

**Setting:** sei periodici nazionali e sette esteri tra il 2001 e il 2002.

**Campione:** 157 contributi originali, articoli brevi, lettere e descrizioni di casi clinici il cui *corresponding author* apparteneva a un'istituzione italiana.

**Outcome principali:** menzione nel testo di procedure di consenso informato e di revisione del comitato etico.

**Risultati:** il 42% dei 157 contributi (IC 95% 35-50%) riportava l'ottenimento del consenso informato e il 30% (IC 95% 23-37%) l'approvazione del comitato etico; il 27% (IC 95% 21-35%) riportava entrambe le procedure. La probabilità del ricorso alle due procedure variava significativamente con il tipo di dati (primari o secondari), con la strut-

tura e l'obiettivo dello studio. Differenze non significative riguardavano il tipo di popolazione (vulnerabile o meno), l'anno e il paese di pubblicazione (Italia o estero).

La ricerca di parole chiave nel testo ha messo in luce che gli aspetti etici dello studio non erano dibattuti. Le procedure etiche erano solitamente riportate in modo sintetico utilizzando differenti formulazioni.

**Conclusioni:** il ricorso limitato alle procedure di consenso informato e di revisione del comitato etico e la concisione e variabilità della loro descrizione potrebbero essere dovute alla pletera di linee guida etiche, legali ed editoriali a disposizione dei ricercatori italiani, che in parte si sovrappongono e in parte presentano elementi di specificità la cui interpretazione non è priva di sottigliezze.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(1): 33-39)

Parole chiave: etica, ricerca clinica, consenso informato, comitato etico, epidemiologia

### Abstract

**Objectives:** to describe how informed consent (CI) and ethical review (CE) are obtained in the Italian clinical and health research.

**Design:** survey.

**Setting:** 6 Italian and 7 foreigner journals in the years 2001 and 2002.

**Sample:** 157 original or short articles, letters and case reports for which a member of an Italian institution was the corresponding author.

**Main outcome:** mention in the text of CIn and CEt procedures. **Results:** in 42% of such studies (95% CI: 35-50%), informed consent was obtained; in 30% (95% CI: 23-37%), ethical committee approval was obtained; in 27% (95% CI: 21-35%) both had been obtained. The probability of informed consent and ethical review varied with type of data used (primary or secondary source). No significant differences, however, were noted based on the type of study population (vulnerable or non-vulnerable), the year, or the country in which the article was published (Italy or elsewhere). Keywords search in the articles text showed that ethical aspects of the study were not debated. Ethical procedures we-

re synthetically reported as a rule, yet there were differences in their formulation.

**Conclusions:** the limited resorting to CIn and CEt procedures and the concision and variability of their description might depend on the plethora of the ethical, legal, editorial guidelines available for Italian researchers that partially overlap and partially present specific aspects whose interpretation is not free of niceties.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(1): 33-39)

**Key words:** ethic, clinical research, informed consent, ethical committee, epidemiology

## Introduzione

La Dichiarazione di Helsinki è il codice di riferimento internazionale per la tutela della salute e dei diritti dei soggetti umani coinvolti in studi di carattere biomedico.<sup>1</sup> Identifica nell'approvazione del protocollo di ricerca da parte di un comitato etico (CE) e nell'ottenimento del consenso informato (CI) dei soggetti partecipanti due requisiti sostanziali per la buona ricerca. Essendo un codice morale, fornisce indicazioni di principio che sono perseguite con linee guida in parte imposte per legge e in parte volontarie. Tuttavia valutazioni legali ed etiche non sempre coincidono<sup>2</sup> e le norme non risolvono ogni complessità morale o pratica della ricerca,<sup>3</sup> sono quindi possibili eccezioni. Il presente studio ha inteso descrivere tale variabilità nell'ambito della ricerca biomedica italiana attraverso l'analisi della frequenza e delle modalità del ricorso a consenso informato e comitato etico.

## Materiali e metodi

Sono stati selezionati a discrezione degli autori i seguenti periodici: *American Journal of Epidemiology*, *Epidemiology*, *Epidemiologia & Prevenzione*, *Journal of Clinical Epidemiology*, *BMJ*, *JAMA*, *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, ed inoltre, *Clinical Experimental Rheumatology*, *Digestive and Liver Disease*, *Haematologica*, *Journal of Endocrinological Investigation*, *Quarterly Journal of Nuclear Medicine*, questi ultimi in quanto accreditati dei più alti valori di *impact factor*<sup>4</sup> tra i periodici di medicina pubblicati in Italia. Dai volumi degli anni 2001 e 2002 sono stati estratti a caso più fascicoli fino a raccogliere un massimo di 10 contributi per anno. Sono stati selezionati sulla base dell'affiliazione italiana del *corresponding author* articoli, articoli brevi, lettere e descrizioni di casi clinici riguardanti studi basati, anche parzialmente, su soggetti umani; le rassegne sono state escluse.

E' stata messa a punto una scheda standardizzata per la rilevazione dei dati che, oltre all'identificazione bibliografica dei contributi, raccoglieva informazioni su: tipo di studio, ricorso al comitato etico, ottenimento del consenso informato, riservatezza e vulnerabilità dei soggetti partecipanti. Sono state applicate le definizioni operative di seguito descritte. Riguardo alla classificazione dell'obiettivo dello studio, se nel riassunto e nelle parti relative alle premesse o alle conclusio-

ni era possibile il riferimento a un'applicazione, lo studio veniva assegnato a una delle seguenti categorie: «prevenzione», «diagnosi» (anche screening), «terapia», «assistenza»; altrimenti era considerato conoscitivo e assegnato alle seguenti categorie: «eziopatogenesi», «metodi» (di raccolta dati), «sanità pubblica». In quest'ultima categoria erano inclusi studi descrittivi di popolazione. Riguardo alla qualità dello studio, se i dati erano stati raccolti appositamente, lo studio era ritenuto «originale», oppure «ancillare/secondario» se i dati derivavano da uno studio originale precedente, od «opportunistico», se erano ottenuti da fonti costituite per motivi diversi.

La classificazione per tipo di studio comprendeva le seguenti categorie: «case report», «casistica», «sperimentazione» e «studio osservazionale». In «casistica» erano inclusi anche studi comparativi che non presentavano misure epidemiologiche di frequenza e associazione.

Tutti i contributi selezionati sono stati esaminati da almeno uno degli autori (Ferrigno: 33%, Rosmini: 67%), inoltre 20 di questi, scelti a caso, sono stati esaminati da entrambi. L'accordo era pari all'80% nella scelta delle categorie riguardanti l'obiettivo e la qualità dello studio, per arrivare fino al 100% per le altre variabili. E' stata inoltre svolta sul testo di 82 contributi una ricerca sistematica e computerizzata delle seguenti parole chiave: anonim(o), assens(o), board (*institutional review board*), comitat(o), consens(o), dignità, etic(o), Helsinki, informat(o), nominativ(o), personal(e), protezion(e), sensibil(e), o delle corrispondenti parole inglesi.

Informazioni sulle istruzioni per gli autori dei periodici selezionati sono state raccolte, nel novembre 2003, consultando i relativi siti internet.

L'analisi dei dati è consistita in confronti di frequenze la cui significatività statistica è stata verificata mediante il *test* del chi-quadrato con correzione di Yates. La precisione delle stime è stata definita mediante il calcolo degli intervalli di confidenza (IC) al 95%.

I risultati sono stati valutati in base alle indicazioni più recenti della Dichiarazione di Helsinki<sup>1</sup> e delle seguenti linee-guida: *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*,<sup>5</sup> e *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies*,<sup>6</sup> tutte normative volontarie in vigore nel biennio considerato.

Periodico	Anno 2001		Anno 2002		Articoli
	volume	numero	volume	numero	n.
<b>Nazionale*</b>					
Clinical and Experimental Rheumatology	19	2,3,5	20	1,2,3,6	20
Digestive and Liver Diseases	33	2,7	34	1,2,4	20
Epidemiologia e Prevenzione	25	1-5	26	1-4	20
Haematologica	86	2,4,7	87	5,6	20
Journal of Endocrinological Investigation	24	3,4	25	5,7	20
Quarterly Journal of Nuclear Medicine	45	1-4	46	1-4	2
<b>Estero</b>					
American Journal of Epidemiology	153-154	1-12	155-156	1-12	6
British Medical Journal	322-323	7277-7327	324-325	7328-7378	5
Epidemiology	12	1-6	13	1-6	2
Journal of Clinical Epidemiology	54	1-12	55	1-12	7
JAMA	285-286	1-24	287-288	1-24	9
Lancet	357-358	9249-9299	359-360	9300-9350	20
New England Journal of Medicine	344-345	1-26	346-347	1-26	6
<b>Totale</b>					<b>157</b>

\* Redazione in Italia

Tabella 1. Periodici presi in rassegna pubblicati nel 2001-2002.

Table 1. Journals selected for the survey, 2001-2002.

## Risultati

Sono stati esaminati 157 contributi (tabella 1): il 42% (IC 95% 35-50%) riportava l'ottenimento del consenso informato e il 30% (IC 95% 23-37%) l'approvazione di un comitato etico. Il 27% (IC 95% 21%-35%) riportava entrambe le procedure.

Il ricorso al consenso informato e al comitato etico era massimo negli studi terapeutici (74% e 54%) e minimo negli studi conoscitivi di sanità pubblica (6% e 0%). Focalizzando il confronto sugli studi clinici, quelli terapeutici (74% e 54%) prevedevano più frequentemente degli studi a carattere eziopatogenico (45% e 33%) i due tipi di protezione (CI:  $p=0,01$ , CE:  $p=0,09$ ) (figura 1).

La frequenza di consenso informato e di ricorso al comitato etico era rispettivamente pari al 58% e al 41% negli studi originali (n. 110), 15% e 0% in quelli ancillari o secondari (n. 13) e 0% e 6% in quelli opportunistici (n. 34).

La proporzione del ricorso al comitato etico per studi basati su dati primari (n. 120), ottenuti direttamente dal soggetto e su dati secondari (n. 37), ottenuti per esempio da banche di dati o campioni biologici, era rispettivamente del 38% e del 3%; per gli stessi studi l'ottenimento del consenso informato era pari al 55% e allo 0%.

Consenso informato e comitato etico erano rispettivamente previsti nel 79% e nel 63% delle sperimentazioni (n. 19), nel 45% e nel 29% delle casistiche (n. 76), nel 29% e nel 21% degli studi osservazionali (n. 52) e nel 20% ciascuno dei *case report* (n. 10).

I contributi dei periodici italiani riportavano con minore frequenza le due procedure etiche rispetto a quelli dei periodici esteri, ma tali differenze non erano statisticamente significative (CI: 39% vs 47%,  $p=0,42$ ; CE: 25% vs 38%,  $p=0,14$ ); ancora meno rilevanti erano le differenze negli articoli pub-

blicati durante il 2001 rispetto a quelli pubblicati nel 2002 (CI: 40% vs 43%,  $p=0,84$ ; CE: 31% vs 29%,  $p=0,90$ ).

Il 14% (IC 95% 8-21%) degli studi riguardava soggetti potenzialmente vulnerabili o che necessitavano di protezione speciale, come: adulti non competenti, minori, alcolisti, donne incinte, individui soggetti a gerarchia, malati terminali, cadaveri. In questi studi (n. 22) il ricorso al consenso informato e al comitato etico, anche se più frequente rispetto a studi con popolazioni non considerate vulnerabili (n. 135), non raggiungeva la significatività statistica (CI: 50% vs 41%,  $p=0,56$ ; CE: 36% vs 29%,  $p=0,65$ ).

I 66 articoli che riportavano l'ottenimento del consenso informato, specificavano che era stato fornito per iscritto in 29 casi (44%), verbalmente in due casi (3%), mentre non era specificato in 35 casi (53%).

La descrizione della procedura di consenso informato poteva essere implicita, come nel seguente esempio: «*patients were also excluded if... informed consent was not obtained*»,<sup>7</sup> altrimenti veniva specificato l'oggetto del consenso, per esempio «*all subjects gave informed consent to enter the study*»,<sup>8</sup> oppure «*fourteen SS patients gave consent to perform a labial salivary gland biopsy*»,<sup>9</sup> o ancora tendeva a sottolineare l'aspetto informativo: «*all the patients were informed about the nature and the aim of the study and gave their consent to participate*». <sup>10</sup> Una descrizione particolarmente circostanziata era la seguente: «prima di entrare nello studio le signore avevano incontrato gli sperimentatori per la spiegazione dello studio e la valutazione delle loro motivazioni. Lo studio proponeva la modificazione dello stile alimentare attraverso l'insegnamento di nuove ricette con la sostituzione dei carboidrati raffinati con quelli integrali, la drastica riduzione dei cibi animali, l'aumento considerevole di alimenti ricchi di fitoestrogeni tra i quali la soia e i suoi derivati. Le partecipanti firmavano un consenso

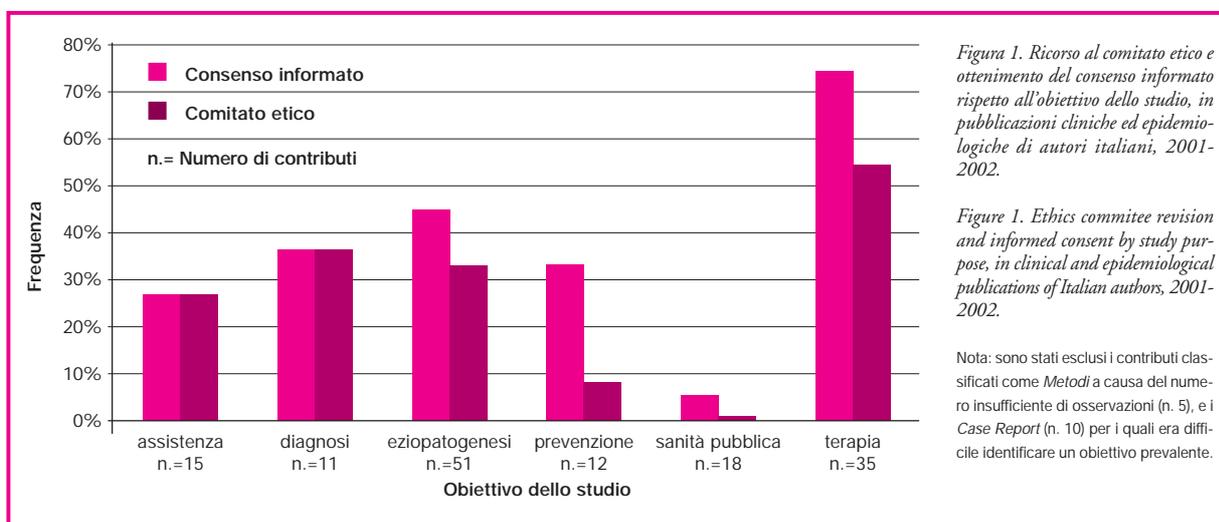
attraverso il quale davano la loro disponibilità non solo a modificare la propria alimentazione, ma anche a sottoporsi a prelievi di sangue e a misurazioni antropometriche». <sup>11</sup>  
 Nella descrizione dell'approvazione dello studio, il comitato etico esterno allo studio, previsto dalla Dichiarazione di Hel-

sinki, era denominato: «ethics committee», «ethical committee», «committee», «committee for human experimentation», «institutional review board», «internal review board», «control authority» «ethical board». Raramente aveva una denominazione distintiva, come nell'esempio: «the Piedmont ethics

Periodico	Istruzioni a carattere etico
<b>Nazionale*</b>	
Clinical and Experimental Rheumatology	For experiments with human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the standards of the responsible local committee or with the Helsinki Declaration of 1975/83.
Digestive and Liver Diseases	If an experiment on humans is described, a statement must be included that the work was performed in accordance with the principles of the 1983 Declaration of Helsinki.
Epidemiologia e Prevenzione	assenti
Haematologica	Manuscripts should be prepared according to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, <i>N Engl J Med</i> 1997; 336:309-15.
Journal of Endocrinological Investigation	assenti
Quarterly Journal of Nuclear Medicine	The journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration and states that all reported research concerning human beings should be conducted in accordance with such principles.
<b>Estero</b>	
American Journal of Epidemiology	If a study has involved any contact with human subjects or if it is otherwise appropriate, authors should state in their Materials and Methods section that their institution's review board has approved the study proposal, as well as the manner in which informed consent was obtained from subjects (if applicable). Authors should follow the principles outlined in the Declaration of Helsinki (41st World Medical Assembly. Declaration of Helsinki: recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects).
British Medical Journal	La rivista indica studi esemplari e si riserva di fare esaminare il contributo da un proprio comitato etico.
Epidemiology	It is the authors' responsibility to verify that any investigation involving human subjects was approved by the committee on research ethics at the institution where the research was conducted and in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association ( <a href="http://www.wma.net">www.wma.net</a> ). Please state in the manuscript that such approval was received and, where applicable, that informed consent was obtained.
Journal of Clinical Epidemiology	assenti
JAMA	For human or animal experimental investigations, appropriate institutional review board approval is required and should be so stated. For those investigators who do not have formal ethics review committees, the principles outlined in the Declaration of Helsinki should be followed. For investigations of human subjects, state in the Methods section the manner in which informed consent was obtained from the study participants.
Lancet	Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in your paper. Where there is an unavoidable risk of breach of privacy – eg, in a clinical photograph or in case details – the patient's written consent, or that of the next of kin, to publication must be obtained and enclosed with your submission. Consent must be obtained for all Case reports and Clinical pictures.
New England Journal of Medicine	If applicable, a statement that the research protocol was approved by the relevant institutional review boards or ethics committees and that all human participants gave written informed consent.
*Sede italiana della redazione	

Tabella 2. Aspetti etici nelle istruzioni per gli autori dei periodici selezionati.

Table 2. Ethical aspects in the instructions to authors of selected journals.



committee»,<sup>15</sup> più spesso era qualificato come: «local», «competent», «responsible». Anche se erano presenti formule implicite, per esempio: «after ethical committee approval»,<sup>12</sup> l'approvazione solitamente aveva per oggetto lo studio o il protocollo dello studio; in alcuni casi si limitava a specifiche procedure, per esempio: «all serum samples were obtained in accordance with the regulation of the local ethics committee».<sup>13</sup>

La ricerca sistematica computerizzata di parole chiave su una parte dei contributi (n. 82, 52%) ha confermato, relativamente ai termini che si riferivano al consenso informato e al comitato etico, i risultati della revisione degli autori. In sette contributi era presente il termine: «Helsinki» in formule simili alla seguente: «the study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki».<sup>14</sup> Non è stato trovato alcun termine come: «dignità», «protezione», «diritto», attinente a questioni etiche generali e neanche sono stati trovati termini che si riferivano alla protezione della *privacy* dei soggetti di ricerca o alla protezione della riservatezza dei loro dati.

## Discussione

La massima differenza in termini assoluti nell'approccio etico alla ricerca è rilevabile tra studi basati su dati primari e studi basati su dati secondari. Questi ultimi non prevedevano nella quasi totalità alcuna precauzione etica. E' possibile che fossero stati realizzati a partire da fonti anonime (*unlinkable*) e quindi non soggetti a restrizioni etiche,<sup>6</sup> ma questa giustificazione, tranne che in un paio di contributi, non era riportata. Gli studi basati su dati secondari nominali o con codice personale avrebbero dovuto menzionare l'ottenimento del consenso informato o in alternativa l'approvazione del comitato etico,<sup>6</sup> oppure l'idoneità alle esenzioni previste dalla normativa legale italiana.<sup>15</sup>

Sebbene, secondo la Dichiarazione di Helsinki, per gli studi basati su dati primari sia necessario il consenso informato dei partecipanti, circa la metà degli studi non sperimentali a ca-

rattere eziopatogenico non rispettavano questa norma. Alla base di tale risultato potrebbe esserci l'opinione che sia inopportuno turbare il paziente con notizie su ricerche prive di rischi di rilievo,<sup>16-17</sup> in analogia con la pratica assistenziale di ottenere il consenso informato solo per trattamenti pericolosi. Non è escluso inoltre che alcuni studi, da noi classificati come basati su dati primari, fossero in realtà realizzati con dati estratti unicamente da cartelle cliniche, cioè secondari.

Gli studi con obiettivi terapeutici erano associati alla massima precauzione etica. La ragione è che il 34% erano studi di tipo sperimentale, per i quali la legge italiana<sup>18</sup> impone di attuare entrambe le protezioni etiche. Negli studi da noi classificati come esperimenti, sette presentavano apparenti inosservanze. Cinque, senza riferimenti al comitato etico e/o al consenso informato, erano parzialmente giustificati dal loro carattere non clinico o, essendo ancillari, facevano riferimento ad articoli precedenti che presumibilmente descrivevano le procedure etiche. Per altri due la ragione dell'assenza del comitato etico non era evidente: uno era definito una sperimentazione clinica pilota<sup>19</sup> e l'altro, anche se le terapie in studio non erano sperimentali, riportava la loro assegnazione *random* ai soggetti in studio.<sup>20</sup>

Se si escludono i *case report*, gli studi epidemiologici osservazionali erano quelli che meno menzionavano procedure di consenso informato e comitato etico. Una possibile ragione è che il processo di convincimento a partecipare porterebbe all'ottenimento di un consenso informato passivo,<sup>21</sup> non riportato nell'articolo perché ritenuto implicito qualora il soggetto collabori. Le vigenti linee guida del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)<sup>5-6</sup> avrebbero richiesto entrambe le procedure anche per tali studi, con la possibilità di fare a meno del consenso informato previa approvazione delle ragioni della rinuncia da parte del comitato etico.

I risultati della ricerca per parole chiave indicano che le pro-

cedure etiche erano solitamente riassunte in poche formule standard e l'eventuale loro mancanza veniva motivata raramente.

Nonostante la concisione della descrizione, la variabilità è risultata rilevante. Il comitato etico era denominato in modi diversi. L'approvazione del comitato etico e l'ottenimento del consenso informato potevano riferirsi allo studio in generale o a specifiche pratiche cliniche, o erano menzionate distinte procedure per i due scopi nello stesso contributo. Inoltre la maggioranza degli articoli non specificava se il consenso informato ottenuto era orale o scritto. Questo atteggiamento difensivo potrebbe essere dipeso dall'assenza di linee guida univoche, disponibili per esempio negli Stati Uniti per la ricerca federale.<sup>22</sup> Sono invece disponibili le linee guida per uniformare lo stile dei manoscritti dei periodici biomedici a cura della International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)<sup>23</sup> che, riguardo agli aspetti etici delle pubblicazioni, stabiliscono: «*when reporting experiments on human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional or regional) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983*». Benché più di 500 periodici abbiano sottoscritto queste linee guida, di fatto la maggior parte fornisce istruzioni etiche diverse.<sup>24-25</sup> E' possibile che la norma dell'ICMJE risulti piuttosto vaga,<sup>24</sup> limitata e venga trascurata essendo riferita alla versione 1983 della Dichiarazione di Helsinki, documento che alla fine del 2000 era stato emendato altre tre volte. Di fatto i periodici selezionati per questa indagine forniscono indicazioni molto diverse tra loro (tabella 2). Occorre inoltre notare che *Jama* e *Lancet* richiedono espressamente, per pubblicazioni basate su un singolo soggetto, la documentazione dell'ottenimento del suo consenso informato, ma non la menzione nel testo dei *case report*.

Le diverse istruzioni dei periodici potrebbero aver influito sulla frequenza del ricorso al consenso informato e al comitato etico. Di fatto i periodici italiani, tendenzialmente più permissivi, presentavano proporzioni di contributi con procedure di protezione etica inferiori, anche se non significativamente diverse, dai più esigenti periodici stranieri.

Il confronto con ricercatori di varie nazionalità, reso possibile da uno studio analogo al nostro,<sup>24</sup> mostra che il ricorso alle procedure etiche dei ricercatori italiani era meno frequente (CI: 42% vs 53%; CE: 30% vs 42%); tali differenze vanno considerare con cautela in quanto potrebbero essere dipese più dal tipo di studio e di forma del contributo che dall'atteggiamento dei due gruppi di ricercatori.

Altri limiti di questa indagine riguardano il campionamento, che non garantisce la piena rappresentatività delle pubblicazioni e, per alcune stime, una dimensione campionaria adeguata, e l'accordo percentuale, buono ma non sempre eccellente, nella valutazione degli obiettivi e della qualità degli studi esaminati. Inoltre i risultati del *follow up* dell'attività di un

comitato etico<sup>26</sup> fanno ritenere che non necessariamente sia vera l'assunzione che all'assenza di riferimenti a procedure etiche nel lavoro scritto corrisponda la loro mancata effettuazione nello studio. E' poi possibile che processi di tutela etica informali siano stati messi in atto senza essere riportati nella pubblicazione per timore di non uniformarsi a norme non sempre univoche.

Attualmente i ricercatori italiani devono destreggiarsi tra norme etiche internazionali, legali ed editoriali che in parte si sovrappongono e in parte hanno elementi di specificità la cui interpretazione non è priva di sottigliezze.<sup>27</sup> Suggestire delle linee guida unificanti sembra tanto ovvio quanto rischioso. Inutili sono linee guida che non abbiano seguito o non favoriscano la responsabilizzazione del ricercatore. La soluzione deve nascere da una definizione della questione condivisa dalla comunità scientifica, per la quale offriamo due spunti di riflessione. Il primo è se sia più utile che dei principi unificanti si basino sul livello del rischio potenziale oppure sulla tutela della dignità del soggetto di ricerca, che secondo un'illuminante immagine di Paul Ramsey, dovrebbe avere un ruolo di *co-adventurer*.<sup>28</sup> Il secondo è se l'eticità di uno studio debba essere documentata mediante uno stile legale attento alle autorizzazioni, o con una mentalità scientifica protesa alla riproducibilità delle procedure di autorizzazione.

**Conflitti di interesse:** nessuno

**Ringraziamenti:** siamo grati a Nancy Binkin ed Elisabetta Poltronieri per aver letto il manoscritto e per i loro utili commenti.

## Bibliografia

1. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [5<sup>th</sup> rev.]. Edinburgh, Scotland, 2000. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.
2. Michels R. Are research ethics bad for our mental health? *N Engl J Med* 1999; 340: 1427-30.
3. Veatch RM. Consent, confidentiality, and research. *N Engl J Med* 1997; 336: 869-70.
4. Journal citation reports, Science edition. Philadelphia, PA, Institute for Scientific Information, 2001.
5. CIOMS/WHO. *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Geneva, CIOMS, 2002. [http://www.cioms.ch/frame\\_guidelines\\_nov\\_2002.htm](http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm).
6. CIOMS/WHO. *International guidelines for ethical review of epidemiological studies*. Geneva, CIOMS, 1991. [http://www.cioms.ch/frame\\_1991\\_texts\\_of\\_guidelines.htm](http://www.cioms.ch/frame_1991_texts_of_guidelines.htm).
7. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 152-8.
8. Di Micco P, Romano M, Niglio A, Nozzolillo P, Federico A, Petronella P, Nunziata L, Di Micco B, Torella R. Alteration of haemostasis in non metastatic gastric cancer. *Digest Liver Dis* 2001; 33: 546-50.
9. Ruggeri RM, Galletti M, Mandolfino MG, Aragona P, Bartolone S, Giorgianni G, Alesci D, Trimarchi F, Benvenia S. Thyroid hormone autoantibodies in primary Sjogren syndrome and rheumatoid arthritis are prevalent than in autoimmune thyroid disease, becoming progressively more frequent in these diseases. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 447-53.

10. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, Arpaia G, Sardina M, Origgi L, Vanoli M. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 503-8.
11. Martino G, Bellati C, Cola A, Galperti G, Krogh V, Luci S, Raimondi M. Tratti di personalità delle donne che aderiscono al trial di prevenzione del carcinoma della mammella. *Epidemiol Prev* 2002; 26: 82-6.
12. Cavagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 329-32.
13. Giovanella I, Ceriani L, Garancini S. High-sensitive 2<sup>nd</sup> generation thyroglobulin immunoradiometric assay. Clinical application in differentiated thyroid cancer management. *Q J Nucl Med* 2002; 46: 319-22.
14. Puoti M, Cadeo GP, Putzolu V, Forleo MA, Barni MC, Cristini G, Rossi S, Spinetti A, Zaltron S, Zanini B, Quiros-Rodan E, Paraninfo G, Gargiulo F, Carosi G. Pilot. Dose-finding trial on interferon alpha in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in patients not responding to interferon alone. *Digest Liver Dis* 2001; 33: 163-72.
15. Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n 196. Codice in materia di protezione dei dati personali. *Gazzetta Ufficiale* n.174 del 29-7-2003 - Suppl. Ordinario n.123.
16. Tobias JS. BMJ's present policy (sometimes approving research in which patients have not given fully informed consent) is wholly correct. *BMJ* 1997; 314: 1111-4.
17. Truog RD, Robinson W, Randolph A, Morris A. Is informed consent always necessary for randomized, controlled trials? *N Engl J med* 1999; 340: 804-7.
18. Ministero della Sanità. Decreto ministeriale 15 luglio 1997. Recepimento delle linee-guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale* 18 agosto 1997, n.191 (Suppl. Ord. n.162).
19. Tosi P, Ronconi S, Zamagni E, Cellini C, Grafone T, Cangini D, Pileri SA, Bacarani M, Tura S, Cavo M. Salvage therapy with thalidomide in multiple myeloma patients relapsing after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 2001; 86: 409-13.
20. Niccoli L, Bellino S, Cantini F. Renal tolerability of three commonly employed non-steroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients with osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 201-7.
21. Last JM. Guidelines on ethics for epidemiologists. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 226-9.
22. US Department of Health and Human Services, National Institute of Health, Office for Protection from Research Risks, 45 CFR 46. Code of Federal Regulation Title 45 part 46. *Protection of Human Subjects*, 2002. <http://ohrp.osophhs.dhhs.gov/humansubjects/guidance/45cfr46.htm>.
23. International Committee of Medical Journal Editors. *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal*. <http://www.icmje.org/index.html>.
24. Rennie D, Yank V. Disclosure to the reader of institutional review board approval and informed consent. *JAMA* 1997; 277: 922-3.
25. Amdur RJ, Biddle C. Institutional review board approval and publication of human research results. *JAMA* 1997; 277: 909-14.
26. Pich J, Carné X, Arnaiz JA, Gomez B, Trilla A, Rodes J. Role of a research ethics committee in follow-up and publication results. *Lancet* 2003; 361: 1015-6.
27. Rosmini F, Scuderi G. Ricerca epidemiologica e norme etiche: perché in Italia gli studi osservazionali sono diventati sperimentazioni non interventistiche? *Epidemiol Prev* 2005; 29(1): 48-50.
28. Levine RJ. Consent issues in human research. In: Reich WT, ed. *Encyclopedia of bioethic*. (Revised edition). New York, Simon and Schuster-Macmillan, 1995. Vol. II, pp.1241-50.

## IN BREVE

### ● Le nuove regole etiche non piacciono ai dipendenti degli NIH

I National Institutes of Health (NIH) statunitensi si doteranno a breve di nuove regole etiche, per evitare il ripetersi dei casi di conflitti d'interesse in cui sono rimasti coinvolti alcuni dipendenti che hanno svolto consulenze private per case farmaceutiche, senza che i NIH ne fossero informati.

Le accuse erano state sollevate dal *Los Angeles Times* in una serie di articoli tra il 2003 e il 2004, a cui avevano fatto seguito delle audizioni pubbliche da parte della Commissione energia e commercio della Camera dei rappresentanti.

Il *Los Angeles Times* e il *New York Times* riferiscono anche di casi specifici di ricercatori dei NIH che hanno svolto consulenze per Pfizer e AstraZeneca. Nel primo caso, un ricercatore nel campo dell'Alzheimer ha ricevuto oltre 500 mila dollari da Pfizer tra il 1998 e il 2003, per consulenze e conferenze in cui ha parlato a favore dei farmaci per

i disturbi dell'Alzheimer prodotti da Pfizer. Nel secondo caso uno scienziato ha pubblicato un articolo in cui la sua consulenza con AstraZeneca veniva taciuta e in cui si pubblicizzavano i benefici di un farmaco anticolesterolo tacendone i rischi.

Le nuove norme mettono al bando qualunque forma di consulenza, retribuita e non, per tutti i dipendenti, vietano di accettare premi in denaro superiori a 200 dollari e impongono ai ricercatori senior la vendita di tutte le *stock options* di aziende biomediche.

La decisione ha sollevato le proteste dei dipendenti, secondo cui queste restrizioni comprometteranno il reclutamento da parte dei NIH di nuovi ricercatori, oltre a danneggiare economicamente gli scienziati che già lavorano per l'agenzia.

(*Nature* 2005; 433: 557; [www.nature.com](http://www.nature.com); [www.publiccitizen.org](http://www.publiccitizen.org); *Los Angeles Times* 22 dicembre 2004 e 28 gennaio 2005; *New York Times* 02 febbraio 2005).