



Nationale Ethikkommission im Bereich Humanmedizin
Commission nationale d'éthique pour la médecine humaine
Commissione nazionale d'etica per la medicina
Swiss National Advisory Commission on Biomedical Ethics

La ricerca sui bambini

Parere n. 16/2009

Berna, marzo 2009

Il parere 16/2009 è stato approvato dalla Commission il 3 dicembre 2008.

Impressum

Editore: Commissione nazionale d'etica per la medicina NEK-CNE

Redazione: Susanne Brauer

Direzione della produzione: Jean-Daniel Strub

Collaborazione redazionale: Anne Kauffmann, Anika Mitzkat

Traduzione: Barbara Tami, Küssnacht

Grafica e Layout: John Huizing, Zurigo

Contatto: Segretaria NEK-CNE, UFSP, 3003 Berna, www.nek-cne.ch
nek-cne@bag.admin.ch

Il parere è stato pubblicato in tedesco, francese ed italiano. Una versione in inglese è disponibile su www.nek-cne.ch.

© 2009 Commissione nazionale d'etica per la medicina, Berna
Reproduzione consentita con indicazione della fonte.

Il gruppo di lavoro „ricerca sui bambini“ incaricato di preparare questo parere era composto dai seguenti membri della Commissione: Mme. Christiane Augsburg; Dr. med. Kurt Ebnetter-Fässler; Carlo Foppa, PhD; Dr. phil. Il Margrit Leuthold; lic. iur. et lic. phil. Franziska Probst; Dr. phil. Brigitte Weisshaupt

Indice

Impressum	2
Prefazione	5
1 Motivazione e obiettivi della presa di posizione	6
2 Il problema specifico della ricerca sui bambini	7
2.1 I bambini come orfani terapeutici?	7
2.2 Difficoltà pediatriche, metodologiche ed economiche legate agli studi clinici sui bambini	7
3 Principi fondamentali della ricerca sui bambini e loro ancoramento nella legge e nelle direttive .	11
3.1 Principi fondamentali	11
3.1.1 <i>Consenso del rappresentante legale del bambino</i>	11
3.1.2 <i>Rifiuto da parte del bambino</i>	11
3.1.4 <i>Supervisione indipendente del progetto di ricerca</i>	12
3.1.5 <i>Principi speciali per la ricerca senza alcun beneficio individuale possibile per il bambino</i>	12
3.2 Convenzioni sopranazionali scelte	13
3.2.1 <i>Documenti sui diritti dell'uomo</i>	13
3.2.2 <i>La Dichiarazione di Helsinki</i>	13
3.2.3 <i>La «Convenzione sulla biomedicina» del Consiglio d'Europa</i>	14
3.2.4 <i>Le direttive del CIOMS</i>	14
3.2.5 <i>La Direttiva 2001/20/CE dell'Unione europea</i>	15
3.3 Disciplinamenti giuridici in Svizzera	15
3.3.1 <i>Situazione giuridica nazionale attuale e avamprogetto della legge sulla ricerca umana</i>	15
3.3.2 <i>Regolamentazioni cantonali e comunicazioni dell'Accademia svizzera delle scienze mediche</i> ...	16
4 Questioni e problemi etici nell'ambito della ricerca sui bambini	17
4.1 Questioni terminologiche	17
4.1.1 <i>Definizione di bambino</i>	17
4.1.2 <i>Definizione di ricerca «terapeutica» e «non terapeutica»</i>	17
4.2 La particolare necessità di protezione dei bambini	18

4.3	Valutazione della capacità di discernimento	19
4.4	Definizione di consenso a un progetto di ricerca	19
4.4.1	<i>Consenso dei genitori o di altri rappresentanti legali del bambino</i>	20
4.4.2	<i>Permesso del bambino</i>	21
4.5	Definizione di diritto di rifiuto del bambino	22
4.6	Determinazione del bene del bambino e degli interessi del bambino	23
4.7	Determinazione di rischi e inconvenienti	24
4.8	Determinazione del beneficio	26
4.9	Definizione di ponderazione rischi-benefici	27
4.10	Difficoltà di motivazione per la ricerca senza alcun beneficio individuale possibile	27
4.11	Solidarietà e utilità collettiva per giustificare la ricerca senza alcun beneficio individuale possibile?	28
4.12	Un progetto di ricerca con un potenziale beneficio individuale può essere svolto in caso di rifiuto del bambino?	30
4.13	Ricerca in situazioni d'emergenza	31
4.14	Terapia con placebo	32
5	Affermazioni principali della NEK-CNE	33
	Bibliografia	38

Prefazione

Prima di affrontare il tema della ricerca sui bambini, occorre porsi una domanda fondamentale, ovvero se, sotto il profilo etico, sia accettabile condurre una ricerca di questo tipo. I bambini sono particolarmente bisognosi di protezione, e i ricercatori (adulti) hanno nei loro confronti la responsabilità di tutelarli, di non pregiudicare in alcun modo il loro bene. Ecco perché, in un primo momento, esitiamo a rispondere affermativamente alla domanda sulla necessità di condurre una ricerca sui bambini. Anche i bambini tuttavia hanno bisogno di una medicina che poggi su risultati scientifici, ovvero sulle conoscenze e sui meccanismi relativi all'insorgenza delle malattie infantili, sulla salute e sullo sviluppo fisico, psichico e sociale dei bambini, ma anche sui diversi pericoli insiti nella società che costituiscono una minaccia per la tenera età, e ancora sulle possibilità di prevenzione e naturalmente sull'efficacia concreta di metodi possibilmente applicabili in pediatria. Alla luce di tali fattori, opporsi alla ricerca sui bambini significherebbe negare loro la possibilità di beneficiare di significativi vantaggi e condannarli a determinati rischi.

Non potendo rispondere in modo categorico a questa domanda, occorre spostare il piano di riflessione e chiedersi come realizzare una tale ricerca. Il fatto di condurre una ricerca sui bambini è accettabile e ragionevole dal punto di vista etico in base al modo in cui tale ricerca viene portata avanti, in altre parole, a seconda di come un bambino è interessato dalle attività di ricerca. Ciò che si persegue è un corretto disciplinamento della ricerca sui bambini, in grado di rispondere in modo accettabile, sotto il profilo etico, alla domanda sulla metodologia della ricerca stessa. Questo principio non è da intendere solo in termini minimalisti, nel senso di rispettare alcuni criteri di protezione indispensabili. Il concetto di accettabilità etica corrisponde alla migliore regolamentazione possibile, nel pieno rispetto degli interessi dei bambini.

Questo è l'orizzonte su cui va situato il compito dell'organo legislativo, nel caso in cui esso sia chiamato a elaborare leggi in materia. La Commissione nazionale d'etica in materia di medicina umana (NEK-CNE) ha constatato che in Svizzera per il momento esiste un numero piuttosto limitato di materiali che trattano su ampia scala il tema dell'etica nella ricerca sui bambini e delle regolamentazioni concernenti la prassi della ricerca. La Commissione, che si è occupata in maniera approfondita di questo argomento dal 2006, in occasione dell'elaborazione, della discussione pubblica e del lavoro parlamentare relativo alla legge sulla ricerca umana (LRUm), presenta qui di seguito i risultati raggiunti. I dati raccolti sono ovviamente destinati in primo luogo all'organo legislativo e alle cerchie che si occupano dell'applicazione della legge sulla ricerca umana, vale a dire, in particolare, le autorità, le commissioni d'etica attive nel campo della ricerca, i ricercatori, i genitori e tutti coloro che tutelano gli interessi dei bambini. La presa di posizione va però intesa anche come un contributo all'ampia discussione etica condotta all'interno della società, che va ben oltre le cerchie delle persone direttamente interessate.

La NEK-CNE vuole contribuire all'identificazione, all'interpretazione e al chiarimento delle domande etiche che sorgono in relazione alla regolamentazione e alla sorveglianza della ricerca sui bambini. Infine la Commissione prende posizione, in modo risoluto e alla luce di argomentazioni puntuali, sulla necessità di condurre una ricerca sui bambini, contro la strumentalizzazione dei piccoli pazienti per accrescere i benefici di altri, per un'accurata interpretazione del principio dei rischi e degli inconvenienti minimi nel caso della cosiddetta ricerca «senza beneficio diretto» – nel senso dell'accettabilità per il bambino stesso – come pure per un apprezzamento delle conoscenze mediche acquisite mediante l'esperienza.

Christoph Rehmann-Sutter, Presidente – 11 novembre 2008

1 Motivazione e obiettivi della presa di posizione

Nel caso in cui vi sia il coinvolgimento di un bambino¹ in un progetto di ricerca è sempre richiesta la massima cautela. I bambini sono vulnerabili e particolarmente bisognosi di protezione sotto diversi punti di vista. Nel contempo essi dovrebbero poter beneficiare dei progressi compiuti dalla medicina e dei vantaggi della ricerca scientifica. È necessario acquisire nuove conoscenze sulla salute e sulle malattie per migliorare nel complesso la medicina e la sanità, ovvero per individuare nuovi metodi diagnostici e di cura. La ricerca concorre altresì a modellare in funzione delle specifiche esigenze dei bambini il loro spazio vitale, l'educazione e la formazione nelle scuole, nonché le diverse istituzioni con le quali essi entrano in contatto. Le nostre conoscenze sullo sviluppo dei bambini, sulla loro vita sociale e sulla psicologia infantile possono essere consolidate e approfondite grazie alla ricerca scientifica. Se è vero che, da un lato, i risultati scaturiti dalle ricerche possono andare a beneficio dell'infanzia, dall'altro, il tema della ricerca sui bambini pone una serie di domande etiche particolarmente delicate alle quali non è possibile rispondere appoggiandosi al concetto del libero consenso dopo un'informazione sufficiente; un concetto che, dall'enunciazione del Codice di Norimberga, è invece divenuto un principio giuridico chiave per legittimare e autorizzare la ricerca su adulti capaci di discernimento. In quanto minorenni, i bambini dipendono dalle decisioni di chi li rappresenta e spesso non sono in grado di valutare autonomamente e in modo sufficiente le implicazioni che un dato studio comporta. Nel processo per l'ottenimento del consenso, essi dipendono pertanto dalla protezione degli adulti che hanno obbligo di assistenza nei loro confronti.

Il presente parere scaturisce dai tentativi dell'organo legislativo di disciplinare la ricerca sull'uomo a livello federale mediante un articolo costituzionale sulla ricerca sull'essere umano (progetto dell'articolo 118a, messaggio del Consiglio federale del 12 settembre 2007) così come attraverso una corrispondente legge sulla ricerca umana (avamprogetto LRUM del 1° febbraio 2006). Entrambi i documenti conducono sin d'ora a dibattiti tanto proficui quanto controversi, al centro dei quali vi è non da ultimo l'imperativo etico della tutela della dignità umana e dei diritti della personalità. Tali valori vanno tutelati nei confronti degli obiettivi della libertà di ricerca e del progresso per la salute e la società. Nel quadro della procedura di consultazione del 2006, la Commissione nazionale d'etica in materia di medicina umana (NEK-CNE) ha già espresso il proprio parere su diversi punti dell'avamprogetto della LRUM e avanzato suggerimenti e proposte di modificazione² specifici.

La NEK-CNE ritiene inoltre che vi sia una grande necessità di chiarire alcuni aspetti sotto il profilo etico. Da un lato perché sussiste un considerevole deficit di conoscenze scientifiche per quanto concerne le malattie e i processi di guarigione che riguardano l'infanzia, dall'altro perché è particolarmente complesso e difficile motivare la ricerca su persone incapaci di discernimento. Con il presente parere, la NEK-CNE vuole contribuire a chiarire le basi etiche della ricerca sui bambini e richiamare l'attenzione su alcuni punti particolarmente critici. Il testo è pensato come documento di riferimento per sostenere le discussioni pubbliche e politiche e si rivolge all'organo legislativo, alle commissioni d'etica, ai ricercatori, ai medici, nonché ai genitori o alla persone che tutelano gli interessi del bambino.

¹ Con il termine di «bambino» la Commissione si riferisce a persone in età compresa tra 0 e 18 anni. Tale definizione corrisponde al concetto giuridico di «minorenne». Qualora siano necessarie delle differenziazioni, sono utilizzati i termini adattati all'abituale uso linguistico (per esempio bambini in tenera età, adolescenti).

² <http://www.bag.admin.ch/nek-cne/04229/04233/index.html?lang=it> (ultima consultazione: 26 novembre 2008).

2 Il problema specifico della ricerca sui bambini

2.1 I bambini come orfani terapeutici?

Se negli ultimi cinquant'anni, la ricerca farmaceutica ha fatto grandi progressi nell'ambito delle cure destinate agli adulti, non è certo possibile affermare la stessa cosa nel caso dei medicinali pediatrici. In base a una pubblicazione edita nel 1995 dall'Accademia Americana di Pediatria, circa l'80 per cento dei medicinali pediatrici sono somministrati senza essere prima testati sui bambini³. Se è pur vero che le nuove cifre attestano un certo progresso, molti medicinali continuano a essere utilizzati *off-label*, vale a dire in modo diverso dalle indicazioni autorizzate, mentre altri sono addirittura impiegati *off-license*, ovvero senza permesso. Da uno studio condotto in cinque diversi ospedali europei nel 2000 è emerso che il 67 per cento dei medicinali prescritti a tutti i giovani pazienti è stato somministrato senza essere stato testato o addirittura senza licenza e che su un totale di 2262 medicinali il 39 per cento è stato utilizzato *off-label*⁴. In uno studio prospettivo condotto sull'arco di oltre sei mesi in una clinica pediatrica universitaria svizzera e pubblicato nel 2006, è stato dimostrato che il 24 per cento dei medicinali è prescritto *off-license* e il 25 per cento è utilizzato *off-label*⁵. Nel complesso risulta che l'impiego di medicinali ad uso pediatrico è un ambito finora non sufficientemente studiato e suscettibile di ulteriori approfondimenti e che un grande numero di medicinali appena introdotti sul mercato non è testato sui vari gruppi in età pediatrica. Questo dato di fatto ha indotto Harry Shirkey a utilizzare già alla fine degli anni 1960 la definizione, riferita ai bambini, di *therapeutic orphans* ovvero di «orfani terapeutici»⁶.

Per quanto concerne gli effetti collaterali dei medicinali, l'assenza di un'autorizzazione pediatrica comporta un rischio più elevato per i bambini che non per gli adulti. Fuoriuscendo dall'ambito della ricerca farmacologica, un'inosservanza o un'osservanza lacunosa della specifica situazione dei bambini può però anche significare che in pediatria non è possibile introdurre nuovi concetti terapeutici efficaci, poiché non sono disponibili le informazioni necessarie a tale scopo per questo gruppo di età.

Affinché un farmaco sia ammesso, è necessaria una regolamentazione statale, nonché un'analisi di rischi e benefici del medicamento; l'efficacia e la sicurezza del farmaco in caso di speciali indicazioni vanno inoltre attestate attraverso studi clinici controllati. Lo svolgimento di tali studi è tuttavia spesso legato a molteplici problemi.

2.2 Difficoltà pediatriche, metodologiche ed economiche legate agli studi clinici sui bambini

I bambini possono essere affetti da quasi tutto lo spettro di malattie che colpiscono gli adulti, ma anche da altre affezioni tipiche dell'età pediatrica. Occorre inoltre studiare un dosaggio particolare per le varie fasce d'età, poiché durante l'infanzia l'assimilazione, il metabolismo, la disintossicazione e l'eliminazione sono sottoposti a forti processi di sviluppo.

Il principio secondo il quale i bambini non possono essere considerati alla stregua di piccoli adulti vale anche nella farmacoterapia, in particolare nella posologia e nel dosaggio dei medicinali. A livello internazionale si distinguono, *nel contesto medico*, cinque fasi dell'età pediatrica.

³ Cfr. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs 1995.

⁴ Cfr. Conroy et al. 2000.

⁵ Cfr. Ermino et al. 2006.

⁶ Cfr. Shirkey 1968.

- Nati prematuri: dalla 20^a alla 36^a settimana di gravidanza
- Neonati: dalla 36^a settimana di gravidanza al 28° giorno di vita
- Lattanti e bambini in tenera età: dal 28° giorno di vita alla fine del 2° anno di vita
- Bambini: dal 3° fino alla fine dell'11° anno di vita
- Adolescenti: dal 12° sino alla fine del 17° anno di vita

Nell'ambito della farmacoterapia, le diverse fasi di sviluppo di un bambino sono contraddistinte da peculiarità fisiologiche, farmacologiche e tossicologiche ben definite, riassunte in modo schematico nella seguente rappresentazione⁷:

Peculiarità fisiologiche

Nati prematuri e neonati

- Immaturità degli organi vitali
- I bambini nati molto prima del termine soffrono in preponderanza di malattie polmonari e cardiovascolari
- I neonati sono affetti per lo più da malattie infettive, neurologiche e metaboliche

Lattanti e bambini in tenera età

- Rapida crescita e maturazione di tutti gli organi vitali
- Cambiamento delle funzioni di fegato, reni, sistema immunitario e sistema nervoso
- Numerose tipiche infezioni banali (malattie infantili)

Bambini

- In preponderanza malattie infettive
- Maggiore rischio di infortunio in caso di forte dipendenza motoria e sociale
- Maturità intellettuale e psicosociale

Adolescenti

- Rapida trasformazione del metabolismo ghiandolare, del sistema nervoso vegetativo e della psiche
- Instabilità somatiche ed emotive

⁷ Cfr. Brochhausen/Seyberth
2005, 17-66.

Peculiarità farmacologiche

Nati prematuri e neonati

- Forte sensibilità agli effetti collaterali dei farmaci provocata da sostanziali differenze nella farmacocinetica
- Influenza di malattie di cui è affetta la madre

Lattanti e bambini in tenera età

- Processi di sviluppo del fegato e dei reni (capacità di clearance)
- Infezioni virali e batteriche influenzano in modo sostanziale la frequenza delle malattie
- I test funzionali che richiedono la collaborazione del paziente spesso non possono essere effettuati (p.es. spirometria ecc.)

Bambini

- Eventuali effetti negativi della farmacoterapia sulla crescita ossea e sull'aumento di peso

Adolescenti

- Cambiamenti a livello di sviluppo fisiologico della farmacocinetica e della farmacodinamica
- Influenza della farmacoterapia sulla crescita, sullo sviluppo sessuale e psichico (anticoncezionali, farmaci psicotropi)

Peculiarità tossicologiche

Nati prematuri e neonati

- La barriera sangue-cervello facilmente oltrepassabile aumenta la sensibilità del sistema nervoso centrale nei confronti di molti farmaci
- I medicinali influiscono sull'adattamento cardiocircolatorio post-natale, sul metabolismo dei carboidrati nonché sul metabolismo elettrolitico e minerale

Lattanti e bambini in tenera età

- I medicinali rischiano di danneggiare il fegato riducendone la capacità di clearance dei medicinali
- Effetti opposti dei farmaci sul sistema nervoso

Bambini

- Rischio di avvelenamento involontario da medicinali (accresciuta mobilità)
- Sensibilità ai medicinali del sistema nervoso centrale
- Influenza sulla crescita dello scheletro (glucocorticoidi, tetracicline)

Adolescenti

- Influenza della farmacoterapia a lungo termine sulla maturità fisica, emotiva, cognitiva e sessuale
- Gli adolescenti non sono costanti nell'assunzione dei medicinali
- Influenza sulla capacità di circolare nel traffico
- Potenziale effetto dannoso sul fegato della farmacoterapia nel caso di adolescenti femmine

A questi aspetti si aggiunge il fatto che, a causa della diversità biologica dei bambini, dovuta alle diverse fasce d'età, gli studi clinici possono operare solo con un numero ridotto di casi, vale a dire che occorre rischiare una bassa forza espressiva dei risultati oppure che si deve mettere in conto un onere molto elevato per raccogliere un numero sufficiente di probandi. Da ciò risultano problemi metodologici specifici: la maggior parte degli studi clinici sui bambini deve avere una struttura tale da coinvolgere varie cliniche («studi multicentrici»), fatto che comporta costi elevati, una grossa mole di lavoro, una lunga durata nonché una quantità di pubblicazioni possibili più ridotta rispetto alla ricerca in laboratorio. Questi studi non possono nemmeno essere svolti schematicamente nella stessa misura come nel caso dei probandi adulti.

Spesso sono le imprese farmaceutiche a dover decidere se e per quali situazioni avviare corrispondenti sviluppi e studi. Nell'ambito della pediatria un gran numero di domande si contrappone tuttavia generalmente a una bassa diffusione delle relative malattie (ad esempio in Germania il cancro viene diagnosticato ogni anno in oltre 300 000 adulti, mentre questo genere di malattia colpisce solo 1800 bambini e adolescenti). Mentre i costi per studi clinici sui bambini importanti per l'omologazione dei medicinali devono risultare almeno equivalenti a quelli per studi clinici sugli adulti, nel caso dei medicinali per bambini ci si attende di norma un fatturato incomparabilmente inferiore a causa della minore diffusione delle malattie. Di conseguenza le ditte farmaceutiche spesso non riescono a ribilanciare i costi di sviluppo dei medicinali per bambini dopo la loro omologazione o a conseguire un guadagno con un determinato medicamento. Da questo fatto deriva che le imprese farmaceutiche hanno un basso interesse, per motivi economici, a effettuare studi su lattanti e bambini in tenera età.

L'interesse economico che si cela dietro l'omologazione di un medicamento e il tentativo di mantenere i risultati degli studi il più indipendenti possibile dagli interessi degli sponsor sono all'origine dell'odierna complessità delle regolamentazioni e di un'esplosione dei costi dei relativi studi. Occorre chiedersi chi sia responsabile dell'iniziativa e dell'assunzione dei costi di uno studio e chi dovrebbe essere interessato agli studi clinici affinché i bambini non vengano esclusi dallo sviluppo della farmacoterapia.

Non da ultimo va osservato che la situazione attuale – come dimostrano le cifre summenzionate relative all'utilizzo *off-label* e *off-license* di medicinali nel caso dei bambini – è all'origine anche del fatto che in molti casi il personale medico curante non sa più quale sia la scelta giusta da fare. Somministrare un medicamento testato sui bambini e di conseguenza sicuro, ma all'occorrenza meno efficace di una terapia che non viene studiata in modo corrispondente, serve a tutelare gli interessi del bambino? Oppure è necessario sottoporre il bambino a una cura di comprovata efficacia ma il cui dosaggio e gli effetti sull'organismo infantile non sono stati sufficientemente esaminati? In entrambi i casi alla fin fine risulta il paradosso che a causa della mancanza di conoscenze i bambini sono di fatto trattati come soggetti di ricerca, senza tuttavia essere posti nel quadro controllato di un vero e proprio progetto di ricerca – con le relative garanzie di procedura e d'informazione⁸.

Secondo la NEK-CNE, il fatto che i bambini possano venire danneggiati in modo duraturo in seguito alla somministrazione di farmaci non idonei e

⁸ Cfr. Magnus 2006, p. 17 segg.

che, a causa della mancanza di conoscenze sulle loro esigenze specifiche, siano esposti molto prima degli adulti al rischio di ricevere cure mediche inadeguate o persino insufficienti, spiega la necessità di condurre una ricerca medica su di essi.

3 Principi fondamentali della ricerca sui bambini e loro ancoramento nella legge e nelle direttive

La discussione sui requisiti etici dei progetti di ricerca in cui sono coinvolti i bambini si svolge sullo sfondo e sulla base di una serie di principi che si sono affermati sempre di più nel dibattito internazionale e che vengono generalmente osservati. Di seguito questi principi fondamentali sono dapprima presentati in una visione d'insieme (3.1), quindi ne viene esaminata l'origine e l'ancoramento nei testi di legge internazionali (3.2) e nazionali (3.3) nonché nelle direttive della ricerca biomedica. I problemi etici legati ai principi più importanti sono quindi tematizzati nel capitolo 4.

3.1 Principi fondamentali

3.1.1 Consenso del rappresentante legale del bambino

Da quando è stato definito il Codice di Norimberga, il requisito di base di ogni ricerca sull'essere umano è costituito dal consenso libero del soggetto dello studio di partecipare al progetto di ricerca dopo un'informazione sufficiente (*informed consent*). Questo principio è motivato nel diritto di autodeterminazione di ogni essere umano e ha assunto importanza in particolare grazie alla Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione Medica Mondiale (cfr. 3.2.2). Visto che i bambini, in quanto soggetti di ricerca fondamentalmente incapaci di fornire il proprio consenso, non sono in grado di soddisfare pienamente il requisito dell'*informed consent*, tutte le disposizioni in materia pretendono un consenso sostitutivo (*proxy consent o permission*) da parte dei rappresentanti legali, vale a dire da parte dei genitori o di altre persone designate dalla legge. In questo contesto il consenso dev'essere dato, di regola, nell'interesse presumibile e per il bene del bambino. Per adolescenti più maturi che, pur essendo in grado di valutare uno studio e la propria situazione, a norma di legge sono considerati minorenni, oltre al consenso (*consent*) delle persone autorizzate in alcune disposizioni è richiesto anche il permesso (*assent*) dei minorenni in questione (cfr. capitolo 4.4).

3.1.2 Rifiuto da parte del bambino

Il principio del libero consenso dopo un'informazione sufficiente è affine al principio secondo cui ogni persona che potrebbe partecipare a un progetto di ricerca ha il diritto di rifiutare la partecipazione o di decidere in qualsiasi momento di non proseguirla. Questo principio a cui è stato dato particolare rilievo nella *Convenzione europea sui diritti dell'uomo e la biomedicina* (cfr. 3.2.3) vale anche per i minorenni, indipendentemente dalla loro capacità di discernimento. È tuttavia difficile stabilire, soprattutto nel caso di bambini in tenera età, che cosa debba essere interpretato come un rifiuto (cfr. anche capitolo 4.5).

3.1.3 *Sussidiarietà*

Un ruolo centrale è poi svolto dal principio di sussidiarietà, nel quale viene sancito che la ricerca sui bambini è consentita soltanto se risultati equivalenti non possono essere ottenuti mediante progetti di ricerca su persone in grado di acconsentirvi. Questo requisito vale per tutti i soggetti di ricerca particolarmente bisognosi di protezione ed è importante soprattutto in considerazione della ricerca sui bambini. In effetti, il fatto che le attività di ricerca sui bambini possano essere effettuate solo per motivi *scientificamente plausibili* rappresenta il criterio di protezione più importante alla luce dell'incapacità di decidere dei bambini.

3.1.4 *Supervisione indipendente del progetto di ricerca*

Fra i requisiti generalmente riconosciuti figura anche quello secondo il quale ogni progetto di ricerca che include una ricerca sull'essere umano è supervisionato da un organo indipendente (commissione d'etica). Il compito di queste commissioni consiste nell'autorizzare o rifiutare studi di ricerca rispettando i principi qui menzionati (p.es. procedura di consenso o riduzione al minimo di rischi e inconvenienti). Nella valutazione dei progetti di ricerca queste commissioni si concentrano sulla tutela della dignità e della personalità dell'essere umano, che non possono essere violate neanche in nome della libertà di ricerca e dei suoi benefici per la salute e la società. L'indipendenza di questa procedura di verifica è molto importante soprattutto nel caso dei bambini, in quanto in fin dei conti essi non sono in grado di decidere personalmente riguardo alla propria partecipazione a uno studio. Accanto ai genitori o ad altri rappresentanti legali, con le commissioni d'etica interviene un'altra istanza che tutela gli interessi e il bene del bambino. È da notare che il requisito di una supervisione indipendente deriva innanzitutto da regolamenti quali la Dichiarazione di Helsinki (cfr. 3.2.2), mediante la quale i medici e i ricercatori hanno definito le proprie regole.

3.1.5 *Principi speciali per la ricerca senza alcun beneficio individuale possibile per il bambino*

Fra i principi generalmente riconosciuti della ricerca sui bambini ve ne sono due applicabili alla domanda se e a quali condizioni possano essere autorizzati progetti di ricerca sui bambini, per i quali non ci si può attendere alcun beneficio individuale per il bambino interessato. Questo genere di progetti, spesso definito «ricerca senza beneficio diretto», è estremamente contestato⁹. I principi sono i seguenti:

a) Il progetto di ricerca deve lasciar presumere un'utilità collettiva

La partecipazione di un bambino a un progetto di ricerca che non gli apporta alcun beneficio individuale può essere considerata giustificata, secondo questo principio, se il progetto ha come obiettivo di consentire un considerevole ampliamento delle conoscenze mediche sulla situazione medica specifica (p.es. malattia) del gruppo a cui appartiene la persona da coinvolgere nella ricerca.

b) I rischi e gli inconvenienti per le persone partecipanti alla ricerca devono essere minimi

In linea di principio le disposizioni importanti sono concordi sul fatto che

⁹ Non di rado la ricerca senza alcun beneficio individuale per la persona che vi partecipa ma che non è in grado di fornire il proprio consenso viene infatti generalmente rifiutata. I principi citati di seguito sono di conseguenza pertinenti solo se tale ricerca è considerata giustificata a condizioni limitate.

il rischio e gli inconvenienti per i bambini coinvolti in progetti di ricerca senza beneficio diretto per sé stessi devono essere minimi. Tuttavia, come verrà specificato nel capitolo 4.7, la differenziazione dal punto di vista dei contenuti di questa ricerca è discutibile.

3.2 Convenzioni sopranazionali scelte

3.2.1 Documenti sui diritti dell'uomo

La *Convenzione europea del 4 novembre 1950 per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali* (CEDU) non si occupa direttamente della questione della ricerca sull'essere umano, ma garantisce due diritti strettamente legati ad essa: il diritto alla vita (art. 2) e il diritto al rispetto della vita privata e familiare (art. 8). Nel *Patto internazionale del 16 dicembre 1966 relativo ai diritti civili e politici (Patto ONU II)* oltre al diritto alla vita (art. 6) e alla libertà (art. 9) è ancorato anche l'articolo 7 (seconda frase), dal seguente tenore: «Nessuno può essere sottoposto alla tortura né a punizioni o trattamenti crudeli, disumani o degradanti. In particolare, nessuno può essere sottoposto, senza il suo libero consenso, ad un esperimento medico o scientifico.» A prima vista, questa formulazione sembra escludere qualsiasi possibilità di coinvolgere i bambini nei progetti di ricerca, in quanto per di principio non sarebbe possibile procurarsi il libero consenso di persone incapaci di fornirlo. Da materiali relativi alla frase citata risulta però che secondo la disposizione del Patto ONU II è possibile effettuare ricerche anche su persone non in grado di fornire il proprio consenso, a condizione che venga considerata la loro particolare necessità di protezione e sia garantita l'integrità dei soggetti dello studio¹⁰.

3.2.2 La Dichiarazione di Helsinki

Sul piano dei regolamenti internazionali concernenti la ricerca medica è determinante la *Dichiarazione di Helsinki*, pubblicata dall'Associazione Medica Mondiale nel 1964 in una prima versione e rielaborata a fondo l'ultima volta nell'ottobre del 2008¹¹. Anche se la Dichiarazione di Helsinki non è un documento vincolante dal punto di vista del diritto internazionale¹², in qualità di carta deontologica dell'Associazione Medica Mondiale ha assunto grande importanza in tutti i processi legislativi nazionali e internazionali. La Dichiarazione di Helsinki è estremamente importante perché definisce il principio del libero consenso dopo un'informazione sufficiente (*informed consent*) quale condizione vincolante che devono soddisfare i progetti di ricerca sull'essere umano. Come reazione alle attività di ricerca misantropiche durante il nazionalsocialismo in Germania, questo requisito è stato menzionato esplicitamente per la prima volta nel Codice di Norimberga del 1947 – con la Dichiarazione di Helsinki esso si è successivamente affermato come incontestabile premessa per qualsiasi genere di ricerca sull'essere umano. Oltre a ciò, la Dichiarazione di Helsinki definisce però anche particolari criteri di protezione per la ricerca su persone non in grado di acconsentirvi e regola, nel senso di una carta dei ricercatori, la necessità che ogni progetto nell'ambito della ricerca sull'essere umano debba essere esaminato da una commissione d'etica indipendente. Considerando la ricerca su persone non in grado di acconsentirvi, la più recente versione della Dichiarazione stabilisce che, oltre a doversi procurare in ogni caso l'*informed consent* dei rappresentanti legali, è necessario anche il permesso (*assent*) del soggetto dello studio, nel

¹⁰ Cfr. Sprecher 2007, p. 90.

¹¹ Cfr. www.wma.net/e/policy/b3.htm (ultima consultazione: 20 novembre 2008).

¹² Cfr. Magnus 2006, p. 92.

caso in cui quest'ultimo sia in grado di fornirlo¹³. In questo modo nella Dichiarazione si tiene conto del diritto di autodeterminazione, che spetta anche ai bambini e agli adolescenti che rientrano nel gruppo delle persone non in grado di fornire il proprio consenso¹⁴.

3.2.3 La «Convenzione sulla biomedicina» del Consiglio d'Europa

Anche la *Convenzione del Consiglio d'Europa del 4 aprile 1997 per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti delle applicazioni della biologia e della medicina (Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina)*, di seguito chiamata «Convenzione sulla biomedicina»¹⁵, e il *Protocollo aggiuntivo del 25 gennaio 2005 sulla ricerca biomedica*¹⁶ contengono indicazioni specifiche per la regolamentazione della ricerca sull'essere umano. La Convenzione sulla biomedicina è il primo contratto di diritto internazionale vincolante contenente regolamentazioni per la ricerca biomedica e per l'applicazione della medicina che uno Stato è tenuto a riprendere nel proprio diritto nazionale non appena ha ratificato la Convenzione. Sebbene il Consiglio federale abbia firmato questa Convenzione già il 7 maggio 1999, la Svizzera lo ha ratificato solo nell'estate del 2008, dopo lunghe consultazioni parlamentari più volte sospese (per il citato protocollo aggiuntivo questa decisione non è invece stata ancora presa). La Convenzione è finalmente entrata in vigore il 1° novembre 2008¹⁷. La Convenzione sulla biomedicina sancisce a quali condizioni possono essere svolti progetti di ricerca su persone non in grado di acconsentirvi e in quali casi eccezionali sono ammessi progetti di ricerca i cui risultati non comportano un beneficio diretto per la salute della persona interessata. In questo contesto essa non si esprime però in modo particolare sulla ricerca sui bambini, bensì differenzia fra persone in grado e persone non in grado di fornire il proprio consenso, tra cui vanno annoverati i bambini. Secondo la Convenzione sulla biomedicina, in linea di principio la ricerca con questo gruppo di persone è ammessa solo se i risultati attesi comportano un beneficio diretto per la persona interessata, se viene osservato il principio di sussidiarietà come pure se il rappresentante legale ha dato il proprio consenso scritto e il bambino non rifiuta di prendere parte al progetto. I progetti di ricerca che non comportano alcun beneficio diretto per il bambino sono consentiti, ai sensi della Convenzione sulla biomedicina, solo se il progetto di ricerca soddisfa il principio dell'utilità collettiva. Ciò significa che mediante il progetto si deve mirare a un notevole ampliamento delle conoscenze mediche sulla specifica situazione del gruppo a cui appartiene la persona che dovrebbe essere coinvolta nella ricerca¹⁸. Secondo la Convenzione sulla biomedicina, in casi del genere i rischi e gli inconvenienti per i soggetti di ricerca possono essere solo minimi.

3.2.4 Le direttive del CIOMS

Nel 1993, il Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), organizzazione internazionale non governativa no-profit fondata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e dall'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'educazione, la scienza e la cultura (UNESCO), ha emanato le proprie *Direttive per la ricerca biomedica su esseri umani*¹⁹, rielaborate nel 2002. Diversamente dalla Convenzione sulla biomedicina, queste direttive non hanno alcun effetto vincolante dal punto di vista giuridico. Esse sono

¹³ Cfr. articolo 28 della Dichiarazione di Helsinki.

¹⁴ Cfr. Sprecher 2007, p. 101.

¹⁵ Cfr. <http://conventions.coe.int/treaty/EN/Treaties/Html/164.htm> (ultima consultazione: 25 ottobre 2008). La Convenzione è spesso chiamata anche «Convenzione di Oviedo».

¹⁶ Cfr. <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/195.htm> (ultima consultazione: 25 ottobre 2008).

¹⁷ Cfr. RS 0.810.2.

¹⁸ È quanto stabilito in maniera simile anche dalla Dichiarazione di Helsinki e dalla legislazione svizzera in vigore (legge sugli agenti terapeutici).

¹⁹ Titolo originale: International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, cfr. www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm (ultima consultazione: 25 ottobre 2008).

tuttavia osservate negli attuali processi legislativi nazionali²⁰. Per il presente contesto è importante soprattutto la direttiva 14, esplicitamente dedicata alla ricerca sui minorenni. Analogamente ai criteri fin qui menzionati, questa direttiva stabilisce che – specialmente nel caso di bambini più maturi – non è necessario solo il permesso (*assent*), bensì che occorre anche rispettare un rifiuto di partecipare a un progetto di ricerca. Secondo il commento alla direttiva 14, i genitori e il personale medico possono non tener conto del rifiuto espresso dal bambino solo se una cura è ottenibile esclusivamente in un contesto di ricerca, se è realistico aspettarsi che la terapia abbia successo e se non esiste una terapia alternativa accettabile.

3.2.5 La Direttiva 2001/20/CE dell'Unione europea

Come precedentemente illustrato, i problemi della ricerca sui bambini (o della mancanza di una tale ricerca) emergono soprattutto nel settore della ricerca farmacologica. Di conseguenza a questo punto vanno menzionate, in conclusione, anche la *Guideline for Good Clinical Practice* pubblicata nel 1996 dall'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)²¹ come pure la linea guida ICH E11²², *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population* (2000), incentrata sulla ricerca farmacologica sui bambini. A causa della stretta corrispondenza fra le disposizioni svizzere e le regolamentazioni vigenti in Europa, in quest'ottica va menzionata²³ anche l'applicazione delle linee guida ICH nel diritto europeo, in particolare nella *Direttiva 2001/20/EC* del 4 aprile 2001²⁴. La direttiva dell'UE presuppone esplicitamente i principi elencati precedentemente e specifica che l'*informed consent* del rappresentante legale deve basarsi sulla presunta volontà del bambino (art. 4 a.). Secondo l'articolo 4 e. della direttiva, gli esami clinici sui bambini sono consentiti al di fuori dei principi di protezione affermati, solo se legati a un beneficio diretto per il gruppo di pazienti a cui appartiene il bambino. Nemmeno la ricerca su bambini sani è esclusa, a condizione tuttavia che l'esame clinico del medicamento in questione venga eseguito esclusivamente su minorenni²⁵.

3.3 Disciplinamenti giuridici in Svizzera

3.3.1 Situazione giuridica nazionale attuale e avamprogetto della legge sulla ricerca umana

Come già menzionato in precedenza, questo parere scaturisce principalmente dalle discussioni in corso in merito alla legislazione federale sulla ricerca sull'essere umano. Il processo legislativo per la ricerca umana risalente a un intervento parlamentare del 1998 trae invece le proprie origini dal fatto che attualmente la ricerca sull'essere umano o su materiale di origina umana è regolata a livello federale solo in determinati ambiti²⁶.

A livello federale, le disposizioni più pertinenti sono contenute nella legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (legge sugli agenti terapeutici)²⁷. Nell'articolo 55 tale legge sancisce a quali condizioni sono consentite le sperimentazioni con agenti terapeutici su persone incapaci di fornire il proprio consenso (e quindi sui bambini). In questo contesto, vengono applicati gli affermati principi summenzionati, vale a dire il principio di sussidiarietà, del consenso dei rappresentanti legali nonché del rispetto del rifiuto della sperimentazione da parte del bambino. Le speri-

²⁰ Per la Svizzera cfr. il rapporto esplicativo all'avamprogetto della LRUm, p. 68 (febbraio 2006).

²¹ Cfr. www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf (ultima consultazione: 25 ottobre 2008).

²² Cfr. www.ich.org/LOB/media/MEDIA487.pdf (ultima consultazione: 25 ottobre 2008).

²³ Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L121, p. 34.

²⁴ Per quanto concerne l'applicazione delle linee guida ICH nel diritto svizzero in materia di agenti terapeutici cfr. il capitolo 3.3.

²⁵ Cfr. Sprecher 2007, p. 118.

²⁶ Le relative disposizioni si trovano nella legge sulla medicina della procreazione, nella legge sugli agenti terapeutici, nella legge sulle cellule staminali, nella legge sui trapianti o nella legge sugli esami genetici sull'essere umano.

²⁷ RS 812.21.

mentazioni cliniche che non apportano alcun beneficio «diretto» al bambino possono essere effettuate «eccezionalmente» se «permettono di trarre importanti conoscenze sullo stato, la malattia o i disturbi delle persone ad esse sottoposte, conoscenze che apportano a lunga scadenza un beneficio alle stesse persone sottoposte alle sperimentazioni, a altre persone della stessa classe d'età o a persone che hanno la stessa malattia o le stesse caratteristiche» (principio dell'utilità collettiva). I «rischi e i fastidi» che subiscono le persone che si sottopongono alle sperimentazioni devono inoltre essere «minimi». L'ordinanza sulle sperimentazioni cliniche con agenti terapeutici²⁸, che concretizza la legge sugli agenti terapeutici, sancisce infine nell'articolo 4 che, per quanto concerne le sperimentazioni con agenti terapeutici, il diritto svizzero deve soddisfare gli standard di Good Clinical Practice delle direttive ICH della Buona prassi clinica della Conferenza internazionale di armonizzazione nella versione del 1° maggio 1996, di cui abbiamo discusso in precedenza.

Queste disposizioni tratte dalla legislazione sugli agenti terapeutici si ritroveranno nella legislazione federale sulla ricerca umana, il cui campo d'applicazione si estenderà però oltre la ricerca farmacologica ad altri settori della ricerca sull'essere umano. Questa estensione del campo d'applicazione è importante, perché vi sono molti altri ambiti in cui vengono eseguiti progetti di ricerca su adulti e bambini, e che devono essere disciplinati per proteggere le persone che vi prendono parte. Può essere il caso, ad esempio, di progetti di ricerca nell'ambito della chirurgia, psicologia, psicologia comportamentale, sociologia, sanità pubblica o psichiatria.

I principi citati nel disegno dell'articolo costituzionale sulla ricerca sull'essere umano, oggetto di dibattiti parlamentari al momento dell'approvazione di questo parere, come pure quelli messi in consultazione nell'avamprogetto della legge sulla ricerca umana²⁹ soddisfano i criteri affermati finora illustrati. Dato che nel frattempo in Svizzera è entrata in vigore la Convenzione sulla biomedicina, i principi in essa menzionati hanno carattere vincolante per la legislazione nazionale. Al momento dell'approvazione di questa presa di posizione non è possibile valutare quando e in che forma entreranno in vigore l'articolo costituzionale e la legge sulla ricerca sull'essere umano. Al di fuori degli ambiti già oggi regolati a livello federale (soprattutto nel diritto in materia di agenti terapeutici), la regolamentazione della ricerca sull'essere umano rimarrà di competenza dei Cantoni fino all'entrata in vigore della nuova legge. Le disposizioni dei vari Cantoni non sono tuttavia uniformi.

²⁸ RS 812.214.2.

²⁹ Al momento dell'approvazione di questo parere, la trasmissione al Parlamento della legge sulla ricerca umana è prevista per il primo semestre del 2009. In qualità di commissione indipendente dall'Amministrazione federale, la NEK-CNE non è a conoscenza dei risultati dell'elaborazione dell'avamprogetto.

³⁰ Relativamente a questo punto cfr. anche le spiegazioni contenute nel rapporto esplicativo all'avamprogetto della legge sulla ricerca umana (pp. 49-52) come pure Sprecher 2007, pp. 138-159.

3.3.2 *Regolamentazioni cantonali e comunicazioni dell'Accademia svizzera delle scienze mediche*³⁰

Non tutti i Cantoni hanno regolamentato in modo specifico la ricerca sull'essere umano. I Cantoni che hanno emanato disposizioni legali per questo ambito si attengono anch'essi ai principi affermati espressi nelle convenzioni e nelle direttive internazionali. In singoli Cantoni oggi sono tuttavia vietati progetti di ricerca senza beneficio diretto per le persone incapaci di discernimento in essi coinvolte. Finora è regolata a livello cantonale anche l'applicazione del requisito di una supervisione indipendente dei progetti di ricerca da parte delle commissioni d'etica. La legislazione di diversi Cantoni rimanda interamente alle direttive dell'Accademia svizzera delle scienze mediche (ASSM) concernenti la ricerca sperimentale sull'uomo, mentre altri

Cantoni le dichiarano applicabili in aggiunta alle regolamentazioni cantonali³¹. Queste direttive relative all'etica professionale emanate il 5 giugno 1997, che proprio in mancanza di una legislazione completa a livello federale in materia di ricerca sull'essere umano avevano assunto la funzione di aiuto per le decisioni dei ricercatori e delle commissioni d'etica esaminanti, sono state ritirate nel novembre 2008 dall'ASSM. In loro sostituzione si attende dall'ASSM per il 2009 una guida informativa per la prassi dal titolo «Ricerca sull'essere umano».

4 Questioni e problemi etici nell'ambito della ricerca sui bambini

La necessità di effettuare una ricerca sui bambini, evidente soprattutto nel caso della ricerca farmacologica, è motivata da un punto di vista etico. A causa della mancanza di dati riguardanti la sicurezza, l'efficacia e il dosaggio dei medicinali, oggigiorno ai giovani pazienti vengono somministrate grandi quantità di farmaci in via per così dire «sperimentale». Le conoscenze approfondite ed acquisite dai pediatri mediante l'esperienza non possono colmare del tutto questa lacuna. In questo caso i bambini pagano il prezzo della mancanza di una ricerca ad essi rivolta.

Sotto il profilo etico, esistono però anche buoni motivi per cui sui bambini vengono effettuate meno ricerche possibili: dato che a causa della sua mancata o limitata capacità di discernimento un bambino non può né decidere da solo se partecipare a uno studio di ricerca né far valere autonomamente i propri interessi, egli necessita di particolare protezione ed è soggetto a strumentalizzazioni a favore di altri.

Entrambi gli argomenti si basano su interessi eticamente motivati, da cui nasce il conflitto morale. Le spiegazioni che seguono dovrebbero servire a riprendere e illustrare più nei dettagli alcune questioni e problemi etici.

4.1 Questioni terminologiche

4.1.1 Definizione di bambino

L'impiego generalizzato del termine «bambino» rappresenta un problema. Un adolescente di 17 anni non è ovviamente più un bambino e inoltre è in grado di prendere personalmente importanti decisioni riguardanti la sua vita, ad esempio per quanto concerne la scelta professionale. Occorre pertanto chiedersi se per differenti categorie d'età di «minorenni» siano necessarie regole speciali. Da ciò risulterebbero anche altre condizioni per il «consenso a un progetto di ricerca» (cfr. 4.4). In questa direzione va anche l'avamprogetto della LRUM, che introduce la distinzione fra persone minorenni «capaci di discernimento» e «incapaci di discernimento» o persone interdette, traendone le conseguenze per le condizioni poste per il consenso a un progetto di ricerca.

4.1.2 Definizione di ricerca «terapeutica» e «non terapeutica»

Per classificare la ricerca sui bambini si distingue spesso fra ricerca «terapeutica», da un lato, e ricerca «non terapeutica» / «senza beneficio diretto» / «puramente scientifica», dall'altro. Una distinzione categorica fra due differenti generi di ricerca viene tuttavia sempre più criticata nella letteratura di

³¹ Cfr. www.samw.ch/docs/Richtlinien/d_Forschungsunters.pdf (ultima consultazione: 25 ottobre 2008).

ricerca bioetica³². Visto che la ricerca è orientata, per definizione, all'acquisizione di nuove conoscenze e non alla cura del probando, essa ha sempre uno scopo «non terapeutico». Singoli interventi nel quadro di uno studio possono tuttavia avere un beneficio terapeutico per il probando. Dato però che i risultati di una ricerca non sono conosciuti in precedenza e che occorre dapprima dimostrare il possibile beneficio terapeutico di un intervento per un gruppo di pazienti, un beneficio del genere è più incerto rispetto a quello che si otterrebbe da una terapia riconosciuta.

La distinzione prevista nell'avamprogetto della LRUm fra «ricerca con beneficio diretto» (art. 18) e «ricerca senza beneficio diretto» (art. 19) non sfugge all'impossibilità di suddividere i tipi di ricerca in categorie.

La NEK-CNE parte dal presupposto di una continuità fra ricerca senza beneficio terapeutico e ricerca con beneficio terapeutico molto probabile per le persone che si mettono a disposizione per le sperimentazioni. Dal punto di vista etico, il rimando a un possibile beneficio terapeutico di uno studio per il soggetto di ricerca interessato non è ancora sufficiente per legittimare un tale studio. Per la sua valutazione etica sono determinanti la ponderazione rischi-benefici e la considerazione dei principi di sussidiarietà, consenso e assenza di rifiuto.

4.2 La particolare necessità di protezione dei bambini

I bambini sono soggetti di ricerca con una particolare necessità di protezione poiché dipendono dalle decisioni dei loro rappresentanti e dalla protezione garantita loro da questi ultimi, da cure e assistenza e sono solo parzialmente in grado di difendere e tutelare i propri interessi³³. A causa della loro dipendenza psichica e fisica, i bambini non sono nemmeno sempre in grado di opporre una resistenza adeguata nell'ambito di uno studio di ricerca oppure di influenzare la propria situazione. Dato che i bambini si trovano nella fase della crescita e dello sviluppo fisico, psichico e sociale, gli inconvenienti a cui vanno incontro nel corso di uno studio possono avere su di loro ripercussioni più gravi e più durature che sugli adulti³⁴. Anche una conoscenza, ad esempio su una predisposizione genetica, può compromettere a lungo termine la loro vita futura e la formazione della loro personalità. Come sostenuto da Joel Feinberg, i bambini hanno tuttavia il diritto a un futuro aperto³⁵.

Secondo la NEK-CNE le peculiarità dei bambini che determinano la loro vulnerabilità e che sono importanti sotto il profilo etico possono essere così riassunte:

- dipendono dalle decisioni, dalla protezione e dalle cure degli adulti;
- hanno poche possibilità di influenzare le condizioni quadro di uno studio che determinano la loro situazione;
- il loro sviluppo fisico, psichico e sociale non è ancora terminato;
- la loro personalità non è ancora del tutto formata;
- possono essere facilmente manipolati;
- si sentono rapidamente oppressi emotivamente;
- di norma devono ancora vivere la maggior parte della loro vita;
- i danni e gli inconvenienti della ricerca possono compromettere a lungo termine la loro vita futura, la loro crescita e la loro personalità;
- sono personalmente incapaci di proiettarsi mentalmente nel futuro, vale a dire che non sono in grado di valutare le possibili ripercussioni della ricerca sulla loro vita futura.

³² Cfr. per esempio Spriggs 2004 e Kind 2007. Secondo Spriggs, la critica della distinzione fra ricerca «terapeutica» e «non terapeutica» ha comportato fra l'altro una revisione della Dichiarazione di Helsinki, Sprecher 2007, p. 177.

³³ Cfr. Sprecher 2007.

³⁴ Cfr. Dahl/Wiesemann 2005.

³⁵ Cfr. Feinberg 1980.

Ai bambini va invece garantito il diritto

- di mantenere un futuro aperto;
- di incoraggiare la loro capacità di decidere e agire autonomamente;
- di prendere delle decisioni per il loro bene.

Secondo il parere della NEK-CNE, questi aspetti rendono i bambini un gruppo di probandi vulnerabile. Come Hurst, per vulnerabilità la NEK-CNE intende la maggiore probabilità di subire un torto o un danno³⁶. Dipende dalla struttura e dallo scopo concreti dello studio se un torto o un danno del genere possa effettivamente aver luogo. Tuttavia, secondo la NEK-CNE la vulnerabilità dei bambini non dovrebbe determinare la loro esclusione dalla ricerca. In questo contesto occorre piuttosto formulare particolari obblighi di diligenza per i genitori o per altri rappresentanti legali ma anche per i ricercatori (p.es. protezione da interessi di terzi che pregiudicano il bene del bambino).

4.3 Valutazione della capacità di discernimento

La valutazione della (in)capacità di discernimento dei probandi è determinante nella ricerca sui bambini per dare loro la possibilità di permettere (assent) o rifiutare una (attività di) ricerca e accordare loro in tal modo un diritto di compartecipazione. La capacità di discernimento viene sempre definita in relazione a dei fatti. Di conseguenza, le condizioni del consenso alla partecipazione a uno studio di ricerca sono legate a requisiti più rigorosi rispetto a quelli che determinano il rifiuto di un'attività di ricerca. Ciò ha delle conseguenze già da un punto di vista formale. Mentre il consenso dei genitori e dei minorenni capaci di discernimento dev'essere dato, per legge, per scritto, quello del minorenne può essere dato anche oralmente. Egli può esprimere il proprio rifiuto anche mediante una gestualità non verbale.

I bambini costituiscono un caso particolare, in quanto stanno appena iniziando a sviluppare la propria capacità di discernimento. Il grado di sviluppo del bambino dev'essere preso in considerazione ai fini della sua valutazione e per potere trattare il soggetto in modo adeguato alla sua età. Gli adulti hanno una responsabilità nel processo di sviluppo che porta il bambino a diventare una persona capace di discernimento. Di regola, i segnali di rifiuto di un'attività di ricerca da parte del bambino devono essere rispettati (anche nel senso di un incoraggiamento dell'indipendenza del bambino).

La NEK-CNE è del parere che l'età di un bambino sia meno determinante rispetto alla sua maturità per valutarne la capacità di discernimento e di consenso. La capacità di consenso presuppone abilità cognitive che a loro volta possono essere stimulate o pregiudicate da processi e fattori emotivi, sociali e motivazionali nonché da esperienze di malattia³⁷. Aniché orientarsi verso limiti d'età fissi sarebbe auspicabile valutare la maturità del bambino, o la capacità di consenso, nel singolo caso.

Secondo la NEK-CNE occorre inoltre prestare attenzione a un'informazione adatta all'età. Un'informazione orale da parte del medico ha il vantaggio di poter verificare, durante il colloquio, se il bambino e i genitori hanno recepito le informazioni importanti.

4.4 Definizione di consenso a un progetto di ricerca

Fin dall'enunciazione del Codice di Norimberga (1947), il consenso di un soggetto umano a partecipare a un progetto di ricerca è un presupposto

³⁶ «I propose that vulnerability as a claim to special protection should be understood as an identifiably increased likelihood of incurring additional or greater wrong» (Hurst 2008, p. 195).

³⁷ Cfr. Spangler 2005. La sociologa Priscilla Alderson ha dimostrato che i bambini con malattie croniche sono in grado di prendere decisioni competenti già all'età di sei o sette anni, Alderson 1993. Vedi anche Collogan/Fleischman 2005.

indispensabile per la legittimazione di un tale studio. Da allora questo requisito ha acquisito sempre maggiore importanza nell'etica biomedica. Nel quadro di uno sviluppo e un potenziamento dei diritti di autodeterminazione dei pazienti, il concetto dell'*informed consent* con i suoi quattro criteri (*disclosure, understanding, voluntariness, competence*) messi a punto da Faden e Beauchamp³⁸ rispecchia la comprensione fondamentale dell'autonomia nella prassi medica e nell'etica. Esso è legato all'esigenza di rispettare l'autonomia intesa in questo senso (premessa per un libero consenso dopo un'informazione sufficiente).

Questo modello di autonomia non vale per i processi decisionali nel caso di bambini, in quanto l'etica della pediatria è caratterizzata da una particolarità strutturale³⁹. I processi decisionali pediatrici si basano su un rapporto triangolare (bambino – genitori o rappresentante legale – ricercatore) in cui la persona interessata (quindi il bambino) non può decidere (per lo meno non) autonomamente di partecipare a una ricerca. In caso di incapacità di discernimento oppure nel caso di un progetto di ricerca senza beneficio diretto, i cui rischi e inconvenienti superano il minimo, per la partecipazione a uno studio è necessario il consenso dei genitori o del rappresentante legale. Questo requisito è volto a proteggere il bambino, il quale non è ancora in grado di riconoscere e far valere da solo e in misura sufficiente il proprio bene e i propri interessi. Una tale misura di protezione dovrebbe tener conto del fatto che il bambino stesso non può dare alcun *informed consent* per partecipare a una ricerca, consenso che porrebbe la realizzazione del progetto di ricerca su una base etica – in quanto rimanda al principio dell'autonomia.

Secondo la NEK-CNE, queste riflessioni non dovrebbero avere come conseguenza che il principio di autonomia sia dichiarato irrilevante per la ricerca sui bambini o che questo genere di ricerca sia considerato fondamentalmente illegittimo dal punto di vista etico. Occorrerebbe piuttosto modificare il concetto di autonomia nell'etica pediatrica illustrato sopra, e nella prassi della ricerca perseguire l'obiettivo di aumentare al massimo la libertà dei soggetti in questione e di evitare la tutela dei bambini⁴⁰. Una modifica concettuale consiste nel distinguere nell'etica pediatrica due forme di consenso che possano tenere conto del principio di autonomia – e che dovrebbero anche farlo nella prassi: il consenso sostitutivo dei genitori o di altri rappresentanti legali (*proxy consent/permission*) e il permesso che possono dare i bambini capaci di discernimento (*assent/child consent*).

4.4.1 Consenso dei genitori o di altri rappresentanti legali del bambino

In quanto rappresentanti legali del bambino, la decisione dei genitori (o di una persona debitamente autorizzata) dovrebbe orientarsi verso l'interesse e il bene del bambino (4.6). I genitori hanno inoltre il compito di aiutare il bambino a esprimere la sua volontà nonché a «tradurla»⁴¹ ed ad imporla di fronte ad altre persone. Se possibile, il processo decisionale dei genitori dovrebbe includere un confronto con la volontà individuale del bambino e con i suoi interessi. Altrimenti (per esempio nel caso di neonati e lattanti) le decisioni devono basarsi sullo standard del «miglior interesse oggettivo». L'obiettivo dei genitori non dovrebbe essere di decidere invece del bambino, quanto piuttosto di prendere decisioni secondo le sue intenzioni. Solo in questo modo è possibile rispettare il bambino. Dato che la partecipazione

³⁸ Cfr. Faden/Beauchamp 1986.

³⁹ Cfr. Kodish 2003.

⁴⁰ Cfr. le posizioni contrastanti di Nathaniel Laor e Janusz Korczak in Dahl/Wieseemann 2001, p. 99.

⁴¹ Gill et al. 2003.

a uno studio di ricerca è opzionale e non si prefigge, quale obiettivo primario, il miglioramento del bene individuale del bambino, bensì l'acquisizione di conoscenze per migliorare la medicina pediatrica nell'interesse dei futuri pazienti (4.1.2), è fondamentale che le commissioni d'etica verifichino attentamente l'ammissibilità dello studio. Per quanto riguarda il lavoro delle commissioni d'etica esaminanti, ci si chiede secondo quale ottica i membri di tali commissioni debbano effettuare le proprie ponderazioni o valutare i progetti. A questo scopo viene discusso il criterio «in loco parentis»⁴², che esige dalle commissioni una valutazione di rischi e inconvenienti di progetti di ricerca sui bambini dal punto di vista di «genitori scrupolosi e responsabili», che dovrebbero decidere se il loro bambino può partecipare allo studio in questione. La NEK-CNE sostiene questa interpretazione del principio del consenso.

4.4.2 *Permesso del bambino*

Il permesso del bambino dev'essere richiesto appena quest'ultimo è in grado di fornirlo in seguito allo sviluppo delle proprie competenze decisionali e di giudizio. Il permesso è più di una mancanza di rifiuto (4.5): si tratta di un'affermazione espressa gestualmente o verbalmente. Nella ricerca psicologica e sociologica⁴³ si è chiaramente sottolineato che la capacità di discernimento dev'essere valutata indipendentemente dall'età e che, di norma, è presente più spesso di quanto supposto nella prassi clinica (4.3)⁴⁴. Visto che nella prassi della ricerca medica si presume piuttosto che i bambini (diversamente dagli adulti) non siano capaci di discernimento o che lo siano solo in misura limitata, occorre prestare particolare attenzione ai nuovi risultati della ricerca sullo sviluppo della maturità del bambino; in futuro si dovrà considerare con maggior apertura la possibilità che un bambino è in grado di decidere. È fondamentale anche incoraggiare questa capacità mediante un'informazione adatta ai bambini⁴⁵, caratterizzata dal fatto che le informazioni importanti vengono comunicate e preparate in modo adeguato ai bambini, preferendo i colloqui alle informazioni scritte. Durante questi colloqui il bambino non dev'essere messo sotto pressione e deve potersi fidare del fatto che la sua sfera privata è protetta – anche nei confronti dei suoi genitori. Soprattutto nel caso di studi su temi «delicati» (per esempio comportamento sessuale, consumo di droghe) questa fiducia rappresenta un presupposto per eseguire la ricerca in questione e per garantire la qualità dei risultati.

Per la qualità etica di un protocollo di ricerca, la struttura della procedura in cui viene chiesto il permesso del bambino è più importante del rimando a un formulario che documenta il permesso del bambino⁴⁶. È inoltre importante che i diritti di partecipazione del bambino non vengano abbinati categoricamente all'esistenza della capacità di discernimento che sarebbe necessaria per un informed consent. A causa del fatto che nei bambini le competenze di autonomia e di giudizio si trovano in fase di sviluppo, risulta una graduazione di tali competenze⁴⁷. Di conseguenza i bambini vanno sempre coinvolti nei processi decisionali, non appena sono in grado di formare ed esprimere le proprie opinioni.

Risultano problematici dal punto di vista etico i casi in cui bambini capaci di discernimento accettano di prendere parte a una ricerca ma i genitori rifiutano la partecipazione. Mentre alcuni⁴⁸ sostengono di seguire la volontà del minorenne, l'avamprogetto della LRUm resta fedele alla condizione del

⁴² Freedman et al. 1993.

⁴³ Cfr. Alderson 1993 e 2007.

⁴⁴ Cfr. Signorelli 2004.

⁴⁵ Cfr. Gill et al. 2003.

⁴⁶ Cfr. Kodish 2003.

⁴⁷ Cfr. Fegert et al. 2005, p. 118.

⁴⁸ Gillick citato secondo Alderson 2007, p. 2273.

consenso dei genitori o del consenso sostitutivo quando si tratta di uno studio dalla cui realizzazione ci si devono aspettare rischi e inconvenienti che superano quelli minimi. In quest'ultimo caso, i diritti della personalità del bambino vengono limitati malgrado la capacità di discernimento che gli viene riconosciuta. Questa limitazione può essere motivata alla luce della vulnerabilità riscontrata ancora in adolescenti già capaci di discernimento. In tal modo, un adolescente potrebbe ad esempio partecipare a studi per interessi economici, ma alla lunga compromettere il proprio benessere affrontando maggiori rischi e inconvenienti. Dato che i genitori o altri rappresentanti legali hanno il compito di proteggere l'adolescente contro eventuali pregiudizi al suo benessere, la condizione del consenso sostitutivo può essere intesa come un ulteriore criterio di protezione per il soggetto minorenni della ricerca.

La NEK-CNE presuppone che in un bambino la capacità di discernimento e le competenze decisionali si sviluppino individualmente e gradualmente. Di conseguenza la decisione riguardante quale autorizzazione debba essere richiesta per la partecipazione a uno studio dovrebbe dipendere dal livello di sviluppo del bambino. La constatazione di una continuità fra capacità cognitive e volitive può non essere utile per la legislazione. Le commissioni d'etica che esaminano i progetti di ricerca sarebbero per contro in grado di decidere quali condizioni i bambini dovrebbero adempiere in generale nel quadro di uno studio affinché sia necessario richiedere il loro consenso per la partecipazione ad esso. Andrebbe valutato a parte se il consenso del minorenni capace di discernimento sia sufficiente oppure se occorra richiedere anche il consenso dei genitori. Per assicurare una stima della capacità decisionale e di giudizio in merito a uno studio, il legislatore dovrebbe lasciare alle commissioni d'etica sufficiente spazio di manovra legale per trovare un disciplinamento adeguato allo studio concreto. Ciò nonostante secondo la NEK-CNE nella prassi è sempre più facile realizzare uno studio se genitori e figli sono in accordo fra loro.

4.5 Definizione di diritto di rifiuto del bambino

Il consenso sostitutivo dei genitori alla partecipazione del bambino a uno studio è una condizione necessaria ma non sufficiente per la partecipazione. Ciò non riguarda il «diritto di veto»⁴⁹ del bambino, che gli consente di rifiutare la partecipazione allo studio. Questo diritto è stato inserito anche nel disegno dell'articolo costituzionale sulla ricerca sull'essere umano, dove acquista validità per tutti i bambini, indipendentemente dalla loro capacità di discernimento.

Un rifiuto del bambino non pone per lo più di problemi se la rinuncia alla partecipazione non ha conseguenze negative per i minorenni. Un rifiuto va tuttavia esaminato con molta più attenzione nel caso in cui una mancata partecipazione potrebbe avere pesanti conseguenze per le persone interessate. Un bambino (gravemente malato) potrebbe dimenticare abbastanza facilmente, se confrontato a determinate situazioni inammissibili, che una rinuncia a questa cura nel quadro di uno studio clinico significherebbe rinunciare alla migliore cura possibile disponibile. Nella ponderazione del rifiuto del bambino da parte di adulti, genitori o rappresentanti legali è pertanto determinante l'importanza del progetto di ricerca per il bambino stesso. Nella maggior parte delle disposizioni di legge si riconosce quindi,

⁴⁹ Taupitz 2003, 40 e Sprecher 2007, p. 266 segg.

almeno per quanto concerne i bambini in tenera età, che è necessario fare delle eccezioni per tener conto di questa problematica specifica.

Possono tuttavia essere controversi i casi in cui risulta difficile determinare contro che cosa si orienta un segnale di resistenza. Nella prassi i segnali di rifiuto di un bambino contro un prelievo di sangue potrebbero quindi essere interpretati, a seconda delle circostanze, non come un rifiuto dell'attività di ricerca, bensì come espressione di una paura generale dei «camici bianchi»⁵⁰. Il pianto del bambino non dovrebbe pertanto essere interpretato come un segnale vincolante di rifiuto di partecipare alla ricerca.

Questa spiegazione appare problematica per la NEK-CNE, in quanto diminuisce potenzialmente il diritto di rifiuto del bambino. È vero che i genitori prendono regolarmente decisioni contro la volontà del bambino, che poi mettono in pratica (p.es. somministrazione forzata di medicinali in caso di malattia). Ma la loro azione di forza deve poter essere legittimata, di norma riferendosi al bene del bambino. Quest'ultimo non è tuttavia tangibile in caso di ricerca senza alcun beneficio individuale possibile. La paura del bambino, anche quella dei «camici bianchi», può inoltre rappresentare un inconveniente inaccettabile.

Dal punto di vista della NEK-CNE è pertanto determinante considerare nella sua serietà e rafforzare il diritto di rifiuto del bambino. Un importante passo in questa direzione è costituito da un'informazione dei probandi adatta ai bambini in merito ai loro diritti in vista di una partecipazione a una sperimentazione. Secondo Leikin, nella prassi questa informazione è spesso insufficiente, poiché i partecipanti alla sperimentazione non sono sempre consapevoli di poter ritrattare in qualsiasi momento la propria partecipazione⁵¹. Nella prassi della ricerca occorre prevenire malintesi di questo genere.

4.6 Determinazione del bene del bambino e degli interessi del bambino

Le decisioni dei rappresentanti devono orientarsi verso il bene e gli interessi del bambino e non verso un ipotetico permesso del bambino⁵². *Prima facie* la NEK-CNE parte dal presupposto che il bene e gli interessi del bambino sono difesi al meglio dai suoi genitori. Come già menzionato in precedenza, la situazione speciale del bambino viene interpretata erroneamente se esso è trattato come un adulto incapace di discernimento a cui viene applicato il criterio dell'*informed consent*, richiedendo solamente il consenso sostitutivo dei genitori o del rappresentante legale. Anche la formazione di una presunta volontà del bambino, che i genitori dovrebbero considerare nella loro decisione, non tiene conto, in quanto formazione ipotetica, della realtà esistenziale del bambino, soprattutto del lattante e del bambino in tenera età. Mentre nel caso di adulti divenuti incapaci di discernimento per la formazione di una presunta volontà è possibile ricorrere a desideri, valori e interessi precedentemente espressi, i bambini nascono incapaci di discernimento e sviluppano i propri valori solo tramite l'esperienza, l'educazione, la formazione e altri fattori d'influenza. Di conseguenza i bambini sono innanzitutto «individui neutrali nei confronti dei valori»⁵³. Per prendere decisioni nell'interesse del bambino è quindi più adeguato orientarsi verso il criterio del bene del bambino e dei suoi «migliori interessi». Agli occhi della NEK-CNE, questa riflessione ha i seguenti vantaggi.

Il bene di un essere umano non ha solo un contenuto oggettivo (medico), ma è anche caratterizzato da elementi soggettivi, quali ad esempio

⁵⁰ Cfr. messaggio del 12 settembre 2007 concernente l'articolo costituzionale sulla ricerca sull'essere umano (4.4.2.3), p. 6121.

⁵¹ Cfr. Leikin 1993.

⁵² Cfr. Maio 2002.

⁵³ Maio 2002, p. 171.

preferenze individuali e valori, e da esperienze precedenti. Nel caso di un bambino questi elementi soggettivi sono presenti solo in misura limitata, mentre nel caso dei neonati non sono neppure formati e non sono visibili a terze persone. In questo caso i genitori tendono verso il bene «legittimo» e oggettivamente determinabile del bambino. A tal riguardo vanno tenuti in considerazione il potenziale di sviluppo e le prospettive per il futuro del bambino⁵⁴.

Se il bambino è in grado di esprimere dei desideri, secondo la NEK-CNE essi vanno tenuti in considerazione nella ponderazione del bene per accettare il diritto di compartecipazione del bambino come parte dei suoi diritti della personalità. Fra diritto di compartecipazione e determinazione del bene oggettivo del bambino possono tuttavia verificarsi dei casi conflittuali, ad esempio quando un bambino gravemente malato rifiuta di continuare una terapia nel quadro di una ricerca con possibili benefici individuali, mentre i genitori aspirano a una terapia del genere in nome del bene del bambino. In un caso conflittuale del genere la NEK-CNE consiglia di verificare se gli interessi propri dei genitori potrebbero alterare, all'occorrenza, la determinazione del bene del bambino, e se il bambino ha già la maturità necessaria per decidere personalmente di prendere parte a una ricerca (cfr. 4.3).

4.7 Determinazione di rischi e inconvenienti

Il disegno dell'articolo costituzionale sulla ricerca sull'essere umano contiene un principio di proporzionalità fra i possibili rischi e inconvenienti per il soggetto dello studio e il beneficio che ci si può attendere dalla ricerca (cpv. 2 lett. b). Inoltre per le persone incapaci di discernimento, in caso di ricerca «senza beneficio diretto» rischi e inconvenienti non possono essere illimitatamente elevati, bensì devono, secondo il disegno dell'articolo costituzionale e l'avamprogetto della LRUM, essere tutt'al più «minimi». Il messaggio concernente l'articolo costituzionale sulla ricerca sull'essere umano segue le riflessioni di Taupitz⁵⁵ quando questi stabilisce che, affinché la proporzionalità sia data, il «progetto di ricerca deve incidere in modo irrilevante e passeggero sullo stato di salute (rischio) e comportare soltanto sintomi o inconvenienti passeggeri e trascurabili (incomodi)»⁵⁶. Spetta al legislatore definire con esattezza che cosa siano i rischi e gli inconvenienti minimi.

È tuttavia contestato che cosa nella prassi sia considerato «minimo», vale a dire un pregiudizio a breve termine e non grave dello stato di salute. Mentre ad esempio l'*Ethics Advisory Committee del Royal College of Paediatrics and Child Health* classifica come minimi, nelle proprie direttive⁵⁷, solo azioni non invasive quali osservazioni, la compilazione di questionari, prove (non invasive) delle urine oppure l'impiego di sangue a scopo di studio nell'ambito di un prelievo di sangue comunque effettuato, altri⁵⁸ considerano anche un ulteriore prelievo di sangue un inconveniente minimo. Procedure diagnostiche come una radiografia possono risultare altresì pesanti e sollevano la domanda se il carico di radiazioni subito nel corso della stessa debba essere classificato come «minimo» oppure se sia più elevato.

Per determinare i rischi e gli inconvenienti a cui va incontro il soggetto della ricerca partecipando allo studio è importante, innanzitutto, distinguere tre dimensioni⁵⁹: 1. la probabilità che un soggetto di studio possa subire un danno, 2. il grado di gravità del danno e 3. l'accettabilità del danno. Questa distinzione concettuale non è tuttavia sufficiente per definire esaurientemente

⁵⁴ Cfr. Sprecher 2007, p. 266.

⁵⁵ Cfr. Taupitz 2002, p. 67.

⁵⁶ Messaggio del 12 settembre 2007 concernente l'articolo costituzionale sulla ricerca sull'essere umano (capoverso 4.4.4), p. 6123.

⁵⁷ Cfr. Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee 2000, p. 179.

⁵⁸ Cfr. Dahl/Wiesemann 2001, p. 100.

⁵⁹ Cfr. Dahl/Wiesemann 2001, p. 107 e Kopelman 2004, che si basa sulla regolamentazione della ricerca sull'essere umano vigente negli USA. Subpart D § 46.404 del Code of Federal Regulations, Additional Protections for Children Involved as Subjects in Research, elenca «probability» e «magnitude» come dimensioni del danno e propone un confronto con rischi quotidiani: «Minimal risk means that the probability and magnitude of harm or discomfort anticipated in the research are not greater in and of themselves than those ordinarily encountered in daily life or during the performance of routine physical or psychological examinations or tests».

che cosa siano i rischi e gli inconvenienti minimi. Anche altre differenziazioni di «minimal risk», «minor increase over minimal risk», «more than minor increase over minimal risk», prese in considerazione per legittimare la ricerca sulle persone incapaci di discernimento, non risolvono il problema di fondo di come possa essere definito un valore soglia o un ambito di «minimalità», bensì lo aggravano ulteriormente.

Nei disciplinamenti legali relativi alla ricerca umana vigenti negli USA si è passati a confrontare rischi e inconvenienti della ricerca con i pericoli quotidiani⁶⁰. Questa misura di confronto può tuttavia essere determinata solo in modo impreciso, per cui risulta problematica dal punto di vista etico. A questa analogia Kopelman obietta che i pericoli quotidiani possono indicare differenti situazioni che possono distinguersi nettamente per quanto riguarda la probabilità che si verifichi un danno e il suo grado di gravità⁶¹. La determinazione dei pericoli «quotidiani» dipende inoltre fortemente dalle condizioni di vita specifiche del soggetto di ricerca⁶².

Oltre a queste indeterminazioni concettuali, dal raffronto risulta particolarmente problematico che con questo metodo è ignorata la domanda normativa se nella vita quotidiana sia eticamente *consentito* e *debba* essere socialmente accettabile esporre parzialmente i bambini a grandi rischi e inconvenienti⁶³. Dal fatto che i bambini affrontino ogni giorno rischi e inconvenienti non è possibile dedurre alcuna motivazione per il fatto che essi potrebbero essere esposti a un tale pericolo anche in altri ambiti della vita, come per esempio nella ricerca. Secondo la NEK-CNE, con una conclusione del genere si ignorerebbe una differenza decisiva fra il pericolo nella quotidianità e quello nella ricerca: mentre siamo esposti *involontariamente* a molti rischi e inconvenienti quotidiani, indipendentemente dalla loro portata (esempio: circolazione stradale), senza per questo riconoscere i rischi come legittimi, è possibile evitare *volontariamente* i pericoli nell'ambito di uno studio non prendendovi parte. Una tale impotenza di fronte alle situazioni della vita quotidiana è vera soprattutto nel caso dei bambini, che non scelgono personalmente le proprie condizioni di vita. Spetta all'attenzione dei genitori o degli altri rappresentanti legali e alla responsabilità delle commissioni d'etica non estendere questa impotenza anche all'ambito della ricerca, poiché i bambini anche in questo caso dipendono dalle decisioni degli adulti.

Un raffronto con i rischi quotidiani volto a legittimare la ricerca avrebbe inoltre la preoccupante conseguenza che i bambini già esposti nella vita quotidiana a pericoli più gravi rispetto ad altri bambini dovrebbero accettare anche negli studi rischi e inconvenienti più elevati⁶⁴. Ciò sarebbe in contraddizione con la norma della correttezza. Con l'obiettivo di poter misurare oggettivamente la minimalità di rischi e inconvenienti e di facilitare in tal modo la stima dei pericoli della ricerca per le commissioni d'etica, Wendler e altri hanno cercato di quantificare i rischi e gli inconvenienti minimi alla stregua dei pericoli quotidiani (rischio di decesso sulle strade, rischio di infortunio praticando uno sport)⁶⁵. Contro questo tentativo Nelson e Ross obiettano – dal punto di vista della NEK-CNE, a ragione – che una quantificazione non offre una soluzione soddisfacente, in quanto la domanda normativa di quali rischi e inconvenienti siano eticamente consentiti resta senza risposta⁶⁶. Una quantificazione non vede inoltre la componente soggettiva nella stima e nella scoperta di rischi e inconvenienti da parte del soggetto dello studio. La percezione soggettiva influisce però in misura determinante sull'eventualità

⁶⁰ Cfr. con la nota precedente.

⁶¹ Cfr. Kopelman 1989.

⁶² Cfr. Kopelman 1989.

⁶³ Cfr. Nelson/Ross 2005 e Ackerman 1980.

⁶⁴ Cfr. Spriggs 2004, p. 179.

⁶⁵ Cfr. Wendler 2005 e Wendler et al. 2005.

⁶⁶ Cfr. Nelson/Ross 2005; Ross/Nelson 2006.

che un rischio o un inconveniente siano «minimi» o più elevati per un soggetto di ricerca⁶⁷. Nemmeno i medici specialisti sono concordi nello stabilire con quali «parametri» e «strumenti di misura» debba essere effettuata una stima dei rischi e a quanto debba essere stimato «oggettivamente» il rischio e l'inconveniente per determinati esami⁶⁸. Per questi motivi la NEK-CNE è del parere che rischi e inconvenienti quotidiani costituiscano una misura di confronto problematica se utilizzata per legittimare la ricerca.

Come Ackerman⁶⁹, Nelson e Ross propongono di misurare l'accettabilità dei pregiudizi in base ai rischi e agli inconvenienti fisici e psichici a cui dei genitori scrupolosi («scrupulous parents») devono esporre il proprio figlio nella quotidianità familiare per motivi pedagogici⁷⁰. Questa definizione di rischi e inconvenienti minimi ha un vantaggio evidente: è normativa, poiché la determinazione della minimalità si basa su un ideale morale, ovvero su un'educazione adeguata da parte di adulti scrupolosi, che prendono decisioni per proteggere il bambino e per il suo bene. Questa definizione potrebbe tuttavia essere anche all'origine di un malinteso. Potrebbe dare l'impressione che la partecipazione a una ricerca da cui un bambino non può attendersi alcun beneficio individuale possibile serva a uno scopo pedagogico, per esempio all'insegnamento di un comportamento altruista. Secondo il parere della NEK-CNE, un tale obiettivo educativo non dovrebbe però essere preso in considerazione come motivo di legittimazione primario per la ricerca senza alcun beneficio individuale possibile (cfr. 4.11).

Di fronte a questa situazione nell'ambito della ricerca, nella quale la stima dei pericoli dipende dalle situazioni e dai probandi e che ha una componente normativa, alla NEK-CNE non sembra possibile definire in generale quali rischio e inconvenienti siano minimi e pertanto tollerabili a favore di interessi scientifici e sociali. Aniché appellarsi a standard fissi o persino quantitativi per misurare i pericoli, la NEK-CNE approva una stima della situazione che tenga conto del contesto dello studio e delle peculiarità dei propri probandi da parte delle commissioni d'etica competenti. A tal proposito le commissioni d'etica dovrebbero basarsi sul principio della proporzionalità di possibili danni e benefici, che va interpretato nel senso di una «accettabilità» di rischi e inconvenienti per il bambino (per quanto riguarda l'accettabilità vedi l'affermazione principale C). Che cosa sia accettabile viene dedotto, fra l'altro, dalle dimensioni precedentemente menzionate della probabilità e del grado di gravità di un danno. Attraverso una valutazione relativa allo studio degli inconvenienti è possibile considerare la situazione particolare del bambino (per esempio il suo livello di sviluppo e il suo stato di salute) come pure il genere e l'entità del beneficio che ci si può attendere (individuale-sociale, piccolo-grande).

4.8 Determinazione del beneficio

Secondo il messaggio concernente l'articolo costituzionale sulla ricerca sull'essere umano, in caso di ricerca con persone incapaci di discernimento ci si deve poter attendere un beneficio per il soggetto dello studio o per terze persone. Oltre all'utilità collettiva (4.11), rientrano nei benefici per terze persone anche un «beneficio sociale» e un «beneficio per la sanità pubblica».

Il beneficio è un concetto normativo che rimanda a immagini della bella vita. La componente normativa si rivela nel tentativo di separare i benefici per la salute da forme di miglioramento delle prestazioni (*enhancement*). La

⁶⁷ Cfr. Kopelman 1989.

⁶⁸ Cfr. Janofsky/Starfield 1981.

⁶⁹ Cfr. Ackerman 1980.

⁷⁰ Cfr. Ross 1998, pp. 77-110 e Nelson/Ross 2005.

determinazione di un beneficio dipende inoltre dal contesto specifico (proposito della ricerca, stato di salute del probando ecc.). La partecipazione a un progetto di ricerca non comporta necessariamente un beneficio per il soggetto dello studio, poiché gli interventi nel quadro di uno studio non vengono orientati verso le esigenze specifiche dei singoli pazienti. Per il medico può essere difficile proporre a un paziente di partecipare a un lavoro di ricerca da cui magari non potrà attendersi alcun beneficio individuale. Nei casi in cui vi è solo un beneficio per terze persone, secondo la NEK-CNE occorre agire con particolare prudenza (4.10 e 4.11).

4.9 Definizione di ponderazione rischi-benefici

Dato che nel caso di bambini incapaci di discernimento la ponderazione rischi-benefici è possibile solo in forma sostitutiva, essa cela il pericolo di attribuzioni errate, in quanto a seconda delle circostanze il bambino vive benefici o rischi diversamente da come avevano supposto le valutazioni degli adulti. Così è ad esempio discutibile se il rilevamento di dati strettamente personali, per esempio di dati genetici, sia più di un semplice inconveniente «minimo» o accettabile⁷¹. Da un lato è possibile argomentare che una conoscenza di dati del genere non può essere annullata e che eventualmente opprimerà il bambino quando sarà una persona adulta. Inoltre gli viene tolta la libertà di decidere personalmente da adulto che cosa desidera sapere su sé stesso, sulle proprie capacità ereditarie e sugli inconvenienti preesistenti. D'altro canto da un esame genetico sarebbe possibile trarre anche un beneficio individuale. Uno screening genetico potrebbe consentire di scoprire una malattia curabile e di cominciare per tempo le relative terapie. È possibile determinare solo nel singolo caso, per un concreto progetto di ricerca, quale argomento sia più convincente e quale soluzione venga scelta (per esempio custodia dei dati fino alla maggiore età).

Quanto possano essere elevati rischi e inconvenienti dipende dall'entità e dal genere di beneficio. Secondo il principio della proporzionalità di rischio e beneficio, occorre assumere un rischio tanto più grande quanto è grave un bambino, se partecipando a uno studio è possibile salvargli la vita oppure migliorare notevolmente la sua qualità di vita. Ciò non vale però per un beneficio che terze persone possono trarre dalla ricerca (4.10).

Secondo la NEK-CNE, un pregiudizio non accettabile del bene del bambino o una violazione dei suoi diritti della personalità e della sua dignità non deve essere legittimato con riflessioni utilitaristiche per aiutare il maggior numero possibile di bambini con lo sviluppo di nuove possibilità diagnostiche e terapeutiche. Nel calcolo rischi-benefici occorre inoltre osservare che il beneficio che il bambino soggetto di ricerca potrebbe trarre dalla partecipazione allo studio non venga ostacolato da altre circostanze – finanziarie o sociali⁷².

4.10 Difficoltà di motivazione per la ricerca senza alcun beneficio individuale possibile

L'avamprogetto della LRUM prevede di consentire la ricerca «senza beneficio diretto» su persone incapaci di discernimento a determinate condizioni (art. 19). Una tale autorizzazione è eticamente discutibile nel caso dei bambini, in quanto essi non sono in grado di decidere personalmente in merito alla partecipazione a uno studio, ma hanno al massimo la possibilità di esercitare

⁷¹ Per quanto riguarda i problemi etici della genetica pediatrica cfr. anche Ross 2008 e Rehmann-Sutter et al. 2004.

⁷² Cfr. Spriggs 2004, p. 179.

un diritto di veto. Se però i bambini non possono trarre alcun beneficio individuale dalla ricerca – se cioè la ricerca non serve (anche) al «loro bene» – in essa è possibile individuare una strumentalizzazione dei bambini a favore di terze persone⁷³. Secondo Seelmann⁷⁴, ciò costituirebbe una violazione della loro dignità umana, tutelata dalla Costituzione. Indipendentemente dal beneficio che la ricerca potrebbe avere per terze persone, una tale violazione andrebbe evitata.

La plausibilità di questa argomentazione deve tuttavia essere verificata. La partecipazione a uno studio senza alcun beneficio individuale possibile per il probando costituisce di per sé una strumentalizzazione non autorizzata? Maio risponde a questa domanda con un chiaro no, perché nella ricerca senza alcun beneficio individuale possibile vede semplicemente una strumentalizzazione «parziale», non «essenziale»⁷⁵. Per Maio queste ricerche sono paragonabili a strumentalizzazioni che si verificano nella vita quotidiana, senza rappresentare una violazione della dignità umana. Taupitz obietta inoltre che togliere per principio ai bambini la possibilità di partecipare a ricerche senza alcun beneficio individuale possibile potrebbe costituire una violazione della dignità umana o una discriminazione⁷⁶. Anche Fischer vede nella parificazione di un'osservanza della dignità umana nel contesto della ricerca al rispetto della volontà del soggetto dello studio una discriminazione di quelle persone che non sono capaci di formare la propria volontà e di autodeterminarsi⁷⁷. L'esclusione delle persone non in grado di fornire il proprio consenso ostacolerebbe il progresso della medicina pediatrica, per esempio nel caso dell'ulteriore sviluppo di procedure diagnostiche per le quali sono necessarie analisi su bambini sani per rilevare valori normali e di riferimento indispensabili quali valori standard per la diagnostica di anomalie e malattie⁷⁸. Dalla ricerca verrebbero inoltre esclusi anche i bambini gravemente malati i quali, mediante la partecipazione a uno studio, non potrebbero più sperare in alcun beneficio terapeutico individuale, per cui verrebbero ostacolati i progressi nel riconoscimento e nella cura proprio di queste pericolosissime malattie.

L'importanza di una possibile ricerca senza alcun beneficio individuale è indiscussa anche per la NEK-CNE. Il capitolo seguente esamina più attentamente gli argomenti per legittimare una tale ricerca.

4.11 Solidarietà e utilità collettiva per giustificare la ricerca senza alcun beneficio individuale possibile?

Nella discussione relativa all'avamprogetto della LRUM e al disegno dell'articolo costituzionale sulla ricerca sull'essere umano è stato preso in considerazione il principio della solidarietà, che dovrebbe offrire alla ricerca senza alcun beneficio individuale possibile un quadro per legittimarla. Ciò solleva la domanda sulla necessità di ricorrere alla solidarietà di terze persone non coinvolte (in questo caso: dei bambini) se è disponibile unicamente un consenso sostitutivo (in questo caso: dei genitori o di un altro rappresentante legale).

Secondo le riflessioni di Seelmann un consenso sostitutivo non è sufficiente per legittimare questa ricerca, in quanto le decisioni del rappresentante legale del bambino devono derivare principalmente dal «bene del bambino» e dagli «interessi del bambino». La ricerca senza alcun beneficio individuale possibile non serve però al «bene del bambino». Anche il

⁷³ Per quanto riguarda questa argomentazione che si rifà alla tradizione kantiana cfr. la rappresentazione in Seelmann 2007 e Taupitz 2004, p. 41.

⁷⁴ Cfr. Seelmann 2002.

⁷⁵ Cfr. Maio 2002 e 2007.

⁷⁶ Cfr. Taupitz 2004.

⁷⁷ Cfr. Fischer 1999. Vedi anche Seelmann 2002, FN 42 e 43.

⁷⁸ Cfr. Wiesemann/Dahl 2003, p. 268.

tentativo di subordinare il bambino a un interesse di solidarietà, al fine di legittimare con esso la ricerca senza alcun beneficio individuale possibile, fallisce, poiché secondo l'interpretazione di Seelmann è in contraddizione con il diritto della personalità secondo cui ognuno può decidere solo personalmente se desidera agire in maniera altruistica o egoistica⁷⁹. Questo diritto della personalità varrebbe anche per i bambini.

All'opinione di Seelmann la NEK-CNE obietta che i bambini malati nutrono un sentimento di solidarietà nei confronti di altri bambini, ma anche nei confronti degli adulti. Risultati empirici indicano inoltre che nel caso di bambini malati e dei loro genitori viene constatata una forte disponibilità a partecipare a una ricerca senza alcun beneficio individuale possibile⁸⁰. Il fatto che i bambini siano già in grado di essere solidali, per la NEK-CNE non significa tuttavia che da questa solidarietà si debba dedurre un obbligo per i bambini di svolgere azioni altruistiche. Un tale obbligo – su questo la NEK-CNE concorda con Seelmann – non può essere formulato, mentre lo può essere – contrariamente all'opinione di Seelmann – un permesso per una ricerca senza alcun beneficio individuale possibile.

Per poter giustificare una ricerca del genere, nell'avamprogetto della LRUM è stata ripresa una motivazione tratta dalla Convenzione sulla biomedicina ed è stata introdotta l'*utilità collettiva* quale condizione supplementare. Sebbene l'utilità collettiva si basi sul concetto della solidarietà, allo stesso tempo lo limita in maniera determinante. Secondo l'avamprogetto della LRUM, in una ricerca del genere il probando si mostra solidale solo con persone che si trovano nella medesima situazione (per esempio l'età) oppure che sono affette dalla stessa malattia. A lungo termine deve inoltre risultare un beneficio.

Vari aspetti di questa soluzione sembrano problematici per la NEK-CNE. Innanzitutto il concetto del «collettivo» è elastico e può essere soddisfatto sotto vari aspetti (classificazione secondo differenti fasce d'età, secondo criteri sociali, economici o geografici ecc.). Se il concetto viene limitato a gruppi d'età e di malattie, la clausola dell'utilità collettiva esclude studi che potrebbero risultare vantaggiosi per l'esame di malattie degli adulti. Proprio una ricerca del genere potrebbe però essere effettuata nell'interesse del bambino, perché anch'esso un giorno sarà un adulto. È inoltre difficile spiegare perché i bambini debbano essere solidali con il «proprio gruppo» (anziché con «tutti gli esseri umani»). L'argomento dell'utilità pubblica appare collettivista, in quanto interpreta il «proprio gruppo» come un genere di comunanza di destini, con la quale ci si mostra solidali per così dire «in modo naturale». Sono tuttavia i ricercatori e non le persone interessate alla ricerca a definire che cosa sia «un gruppo», per cui si tratta di una sorta di definizione estranea. In alternativa, l'utilità collettiva potrebbe essere interpretata come «beneficio personale» esteso, secondo cui dal punto di vista dei membri del gruppo il beneficio per il gruppo specifico è orientato verso il loro bene individuale⁸¹. Anche questo argomento non è convincente per la NEK-CNE, perché per il *singolo* bambino l'utilità pubblica non costituisce un beneficio diretto.

Per rafforzare la legittimazione etica della ricerca senza alcun beneficio individuale possibile potrebbe essere utile rimandare a un «interesse oggettivo» di migliorare la pediatria o la medicina nel complesso anche con una simile ricerca. In questo contesto, «oggettivo» significa che l'interesse è

⁷⁹ Cfr. Seelmann 2002, p. 576. In un successivo parere, Seelmann considera tuttavia ammissibile, a condizione che venga effettuata per controllare degli abusi, la ricerca «senza beneficio diretto» a nome di una «solidarietà minima del cittadino» per un «ambito bagatellare» (per esempio prelievo orale mediante un bastoncino d'ovatta) (cfr. Seelmann 2007). A questo punto ci si deve però chiedere che cosa rientri nell'ambito bagatellare. Se ad esempio con la prova della saliva viene effettuato un test genetico, in virtù della protezione dei dati strettamente personali quest'attività di ricerca potrebbe costituire più di una «bagatella».

⁸⁰ Cfr. Wendler/Jenkins 2008.

⁸¹ Argomentazione sostenuta da Taupitz 2004, p. 39.

generale e che di per sé può essere attribuito a ogni essere umano. A causa della possibilità di una futura malattia del bambino, esiste un interesse nei confronti del progresso in campo medico, per esempio per quanto riguarda le malattie di cui il bambino potrebbe essere affetto. I bambini potrebbero essere subordinati a un «interesse oggettivo» del genere se l'impostazione concreta dello studio e la situazione del bambino lo consentono nel senso dell'accettabilità. Anziché un divieto forfettario della ricerca senza alcun beneficio individuale possibile, in questo contesto sarebbe possibile una ponderazione del caso per stabilire se uno studio debba essere ammesso e quali probandi possano parteciparvi. Occorre tuttavia sottolineare che il rimando a un «interesse oggettivo» nei confronti della ricerca costituisce un'ipotesi che può anche essere falsata (p.es. mediante segnali di rifiuto da parte del bambino).

Per la protezione del bambino sono determinanti i seguenti criteri normativi: l'osservanza del principio di sussidiarietà, il rispetto del diritto di rifiuto del bambino, il consenso dei genitori o del minorenne capace di discernimento e l'accettabilità di rischi e inconvenienti. Stando al parere della NEK-CNE, il rimando ad un'utilità collettiva, un sentimento di solidarietà o un «interesse oggettivo» non rientrano invece nei criteri necessari per l'autorizzazione di questi studi, ma possono dimostrarne il valore. Per rimanere conformi con la Convenzione sulla biomedicina è tuttavia consigliabile lasciare l'utilità pubblica nella LRUM. Per estendere la protezione dei bambini, secondo la NEK-CNE è auspicabile definire ulteriori condizioni. In tal modo, il diritto di veto che i bambini possono porre contro la partecipazione in caso di studi senza alcun beneficio individuale possibile dovrebbe essere subordinato a condizioni meno severe rispetto al caso di studi con beneficio individuale possibile⁸². Per la protezione del bambino sarebbe inoltre utile un controllo accompagnatorio dello studio, in cui una persona di fiducia potrebbe ad esempio fungere da interlocutore e controllore⁸³. La determinazione di «rischi e inconvenienti minimi» dovrebbe comunque essere adeguata nel senso dell'accettabilità al contesto e alla situazione del probando.

4.12 Un progetto di ricerca con un potenziale beneficio individuale può essere svolto in caso di rifiuto del bambino?

Nella risposta alla consultazione relativa al disegno di un articolo costituzionale e di una legge federale sulla ricerca sull'essere umano (7 giugno 2006, disponibile solo in tedesco), la NEK-CNE ha stabilito che l'interesse della ricerca può essere anteposto alla libertà personale solo in casi molto ben motivati⁸⁴. Fungono da esempio per eccezioni del genere i casi in cui bambini in tenera età sottoposti a un trattamento contro il cancro possono essere curati solo in uno studio e di conseguenza vengono curati anche contro la loro volontà di stare in ospedale⁸⁵. A condizione che il bambino non sia ancora in grado, dal punto di vista cognitivo, di comprendere a grandi linee la propria malattia e le possibilità terapeutiche (o l'assenza di queste ultime), è possibile dare maggior valore alla tutela del bene oggettivo del bambino piuttosto che alla tutela dei suoi diritti della personalità e del suo diritto di rifiuto. In questo caso la partecipazione alla ricerca non è più opzionale, bensì necessaria dal punto di vista del bene del bambino⁸⁶. Il rischio di partecipare a uno studio deve tuttavia essere minimo rispetto ai rischi della malattia del bambino.

⁸² Reusser secondo Sprecher 2007, p. 301.

⁸³ Cfr. Taupitz 2004, p. 42.

⁸⁴ <http://www.bag.admin.ch/nek-cne/04229/04233/index.html?lang=it> (ultima consultazione: 26 novembre 2008).

⁸⁵ <http://www.bag.admin.ch/nek-cne/04229/04233/index.html?lang=it> (ultima consultazione: 26 novembre 2008).

⁸⁶ Invece Kodish sottolinea che la partecipazione a una ricerca è un'azione opzionale per definizione. Cfr. Kodish 2003, p. 90.

4.13 Ricerca in situazioni d'emergenza

Per la ricerca in situazioni d'emergenza si è stabilita una regola secondo cui in determinati casi il consenso della persona interessata non rappresenta una condizione necessaria per eseguire uno studio di ricerca, in quanto è possibile basarsi sul suo consenso implicito⁸⁷. Questa regola non è applicabile direttamente alla ricerca sui bambini in situazioni d'emergenza, perché il rappresentante legale del bambino è capace di decidere. Per chiarire in che misura la regola summenzionata possa sostituire il permesso dei genitori in caso di ricerca in situazioni d'emergenza, occorre distinguere tre scenari⁸⁸: 1. i genitori non sono presenti e non possono neppure essere consultati per tempo; 2. i genitori sono presenti, ma a causa della brevità del tempo disponibile per le decisioni terapeutiche non è possibile procurarsi il loro libero consenso dopo un'informazione sufficiente; 3. i genitori sono presenti e il tempo a disposizione è sufficiente per un colloquio chiarificatorio.

La situazione 1 corrisponde alle situazioni d'emergenza nel caso di adulti in cui è possibile applicare la regola, vale a dire basarsi sul consenso implicito della(e) persona(e) interessata(e). Le situazioni 2 e 3, che si differenziano solo gradualmente, sono invece più difficili da valutare. I genitori si trovano in una situazione in cui sono emotivamente molto scossi e vulnerabili. L'agitazione febbrile al pronto soccorso e la grande premura sono ulteriori fattori di stress che possono pregiudicare una buona decisione. Il fatto che il team di medici non abbia avuto la possibilità di creare in precedenza un rapporto con i genitori e che assuma un doppio ruolo (medici curanti e ricercatori) ostacola in modo durevole la comunicazione. Il doppio ruolo può inoltre creare delle paure nei genitori, che vogliono che in loro figlio venga visto un essere umano in grave pericolo e non un «oggetto di ricerca».

Ciò nonostante vi sono buoni motivi per autorizzare gli studi su bambini in situazioni d'emergenza. Per mettere a punto misure d'emergenza terapeutiche efficaci ed evitare l'impiego di «terapie innovative» (*innovative therapies*), è necessario effettuare un maggior numero di ricerche che includono anche bambini con un elevato fattore di rischio⁸⁹. Ai fini della protezione del bambino – soprattutto in caso di ricerca da cui non è possibile attendersi alcun beneficio individuale – la condizione del consenso sostitutivo dev'essere soddisfatta nel limite del possibile. Secondo la NEK-CNE, per le tre situazioni problematiche summenzionate da ciò derivano le seguenti possibilità d'intervento: nello scenario 2, nella situazione d'emergenza si potrebbe applicare la misura prevista e già impiegata nella prassi con una ricerca accompagnatoria, dare però successivamente ai genitori l'opzione di non utilizzare a scopo di ricerca i dati rilevati (*retrospective informed consent*)⁹⁰. Ciò a condizione che la misura venga adottata nel miglior interesse del bambino e che quindi abbia principalmente uno scopo terapeutico. Se però la misura fosse di natura sperimentale, il suo beneficio terapeutico fosse molto incerto e non fosse disponibile una terapia standard, occorrerebbe procurarsi prima il consenso dei genitori, anche se per motivi di tempo ciò non può corrispondere allo standard di un *informed consent*. In questo caso dovrebbe eventualmente essere data l'opzione di trattenere successivamente a scopo di ricerca i dati rilevati. Nella situazione 3 è indispensabile procurarsi il consenso dei genitori.

⁸⁷ Cfr. Nelson 2006, W1.

⁸⁸ Cfr. Nelson 2006.

⁸⁹ Cfr. Nelson 2006.

⁹⁰ Cfr. Gill et al. 2003.

4.14 Terapia con placebo

Gli studi in doppio cieco controllati con placebo sono considerati lo «standard d'oro» per misurare l'efficacia di un nuovo medicamento o di una nuova misura terapeutica. Un placebo è una sostanza inattiva e uno studio controllato con placebo prevede la somministrazione di questa sostanza a un gruppo di pazienti (gruppo di controllo). Sono detti in doppio cieco gli studi in cui né i probandi né gli esaminatori sanno se ricevono o somministrano una sostanza inattiva o attiva. Per effetto placebo s'intende la reazione positiva del probando alla sostanza inattiva. L'efficacia si basa sull'effetto benefico di ricevere una cura e quindi attenzioni mediche e sanitarie. Fra il 35 per cento e il 75 per cento di tutti i partecipanti allo studio percepisce un effetto placebo⁹¹. Essendo a conoscenza del relativo effetto placebo, nello studio è possibile differenziare fra i veri e i falsi effetti farmacologici dell'intervento medico da esaminare.

Gli studi controllati con placebo sono di norma considerati legittimi da un punto di vista etico allorché non è disponibile alcuna misura standard profilattica, diagnostica o terapeutica di provata efficacia oppure quando la ricerca riguarda malattie ritenute bagatelle la cui mancata cura comporterebbe un danno minimo trascurabile⁹². In un caso del genere la cura con placebo equivale alla cura sperimentale (equipoise/equilibrio terapeutico). Alcuni studiosi bioetici si spingono oltre con questa riflessione e considerano addirittura eticamente necessaria l'esecuzione di un controllo con placebo nell'ambito della verifica di nuovi mezzi e metodi di cura, in quanto nell'ottica di una medicina basata sull'evidenza gli studi con placebo danno i migliori risultati scientifici. In caso di impiego di placebo in studi con gruppi di pazienti pediatrici si pongono tuttavia particolari problemi che ne rendono necessario un utilizzo più severo.

Da un lato i bambini dispongono «solo» di capacità cognitive corrispondenti all'età. È però molto complesso comprendere la struttura e le intenzioni di uno studio con placebo. Stando alle indagini, persino i probandi adulti avrebbero difficoltà a comprendere che partecipano a uno studio di ricerca che non persegue alcun obiettivo terapeutico bensì gli interessi della ricerca. Al centro dell'attenzione dello studio non vi è il loro «miglior interesse», bensì l'acquisizione di conoscenze. Questa cosiddetta «therapeutic misconception»⁹³ come pure l'errata interpretazione di concetti quali «randomizzazione», «placebo» e «in doppio cieco» spesso persistono saldamente anche dopo un'informazione completa. Nel caso dei bambini questa problematica si acuisce a causa delle loro capacità di comprensione non ancora del tutto sviluppate. Date le loro limitate capacità di comprensione, ai bambini è possibile fare più facilmente un torto anche con uno studio con placebo non pregiudizievole per la salute, ogniqualvolta viene lasciato loro credere, erroneamente, che ricevano una sostanza attiva. In questo modo però verrebbe violato l'obbligo di sincerità dei ricercatori nei confronti dei bambini e in determinate circostanze si potrebbe causare una successiva perdita di fiducia nella sanità pubblica⁹⁴. Questo malinteso dev'essere prevenuto, nel limite del possibile, mediante un'informazione adatta ai bambini.

D'altro lato la partecipazione dei bambini a studi con placebo dipende dalle decisioni dei genitori o dei rappresentanti. Anche i genitori possono però avere difficoltà a comprendere il protocollo di ricerca. Essi sono inoltre molto preoccupati per i loro figli a causa della mancanza di cure standard

⁹¹ Cfr. Berg 2005, p. 295.

⁹² Articolo 32 della Dichiarazione di Helsinki, cfr. www.wma.net/e/policy/b3.htm (ultima consultazione: 20 novembre 2008). In una presa di posizione sulla Dichiarazione di Helsinki, l'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) e il Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), che redige per la Commissione Europea rapporti scientifici per consentire la vendita sul mercato di medicinali all'interno dell'UE, obietta quanto segue: «Forbidding placebo-controlled trials in therapeutic areas where there are proven prophylactic, diagnostic or therapeutic methods would preclude obtaining reliable scientific evidence for the evaluation of new medicinal products, and be contrary to public health interest as there is a need for both new products and alternatives to existing medicinal products.» (EMA/17424/01, 2001. EMA/CPMP Position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised Declaration of Helsinki <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pos/1742401en.pdf>)

⁹³ Appelbaum et al. 1982 e 1987.

⁹⁴ Cfr. Berg 2005, p. 305 segg.

e tendono eventualmente a sottovalutare i rischi. Perciò non decidono necessariamente nel miglior interesse dei bambini. Le commissioni d'etica dovrebbero prestare maggiore attenzione ai rischi prima di autorizzare studi con placebo.

Occorre infine ricordare un problema che riguarda tutti gli studi con placebo, ma in particolare la ricerca sui bambini. È difficile determinare se l'«efficacia» di una terapia sia «comprovata» - e pertanto se sia superfluo uno studio con placebo. Soprattutto in pediatria l'efficacia di molte cure standard non è stata provata in studi clinici, e molti medicinali sono prescritti *off-label*. Nonostante il fabbisogno di ricerca, gli studi con placebo devono però essere realizzati con cautela. La mancata consegna di una prescrizione medica per esempio nell'ambito degli psicofarmaci⁹⁵ o la mancata somministrazione di medicinali di controllo della pressione sanguigna⁹⁶ può essere legata a gravi rischi. La NEK-CNE è convinta che la priorità debba sempre essere data al bene del probando bambino e non all'interesse della ricerca.

5 Affermazioni principali della NEK-CNE

La vulnerabilità dei bambini richiede la garanzia di una particolare protezione. È tuttavia lecito chiedersi se questa necessità di protezione sia compatibile con una ricerca sui bambini. Le attività svolte nell'ambito della ricerca non sono finalizzate all'immediato beneficio dei soggetti dello studio. I bambini esaminati nell'ambito di una ricerca rappresentano i soggetti necessari per la produzione di risultati validi ai fini dello studio. È ritenuto valido dal punto di vista scientifico un tipo di conoscenza che si distingue per la sua caratteristica di poter essere generalizzato, ovvero di non limitarsi a singoli casi. È per questo motivo che la ricerca sui bambini impone una giustificazione etica. La domanda che sorge è se esista o meno una giustificazione e, in tal caso, come possa essere motivata.

Da un lato occorre considerare la particolare vulnerabilità dei bambini, dettata semplicemente dalla loro condizione di bambini e in cui rientra anche la dipendenza dagli adulti che si prendono cura di loro. Sono gli adulti a prendere le decisioni che riguardano i bambini, senza avere la possibilità di coinvolgerli sempre o comunque nel senso del libero consenso dopo un'informazione sufficiente. I bambini, almeno finché sono piccoli, non sono in grado di valutare autonomamente ed a fondo la situazione in cui li pone una ricerca. La loro competenza relativa alla valutazione di aspetti specifici della situazione aumenta gradualmente nel corso del loro sviluppo e richiede una considerazione differenziata. I bambini sono inoltre facilmente vulnerabili sotto il profilo fisico e psichico. Hanno esigenze proprie e particolari. Del resto, una particolare protezione s'impone anche sulla base delle costituzioni, situazioni e storie di vita personali dei bambini; aspetti di cui occorre altresì tener conto nelle riflessioni sulla giustificabilità della ricerca.

D'altro canto non va dimenticato lo svantaggio che insorge per i bambini quando mancano conoscenze scientificamente valide su di loro (cfr. sopra, paragrafo 2).

Dall'applicazione della medicina basata sull'evidenza nasce l'esigenza sempre più forte di testare la somministrazione di medicinali su bambini

A)
Esiste la necessità, motivata da un punto di vista etico, di una ricerca sui bambini

⁹⁵ Cfr. Scahill et al. 2008.

⁹⁶ Cfr. Flynn 2003.

di vari gruppi d'età, soprattutto dei medicinali nuovi o di quelli che in precedenza non venivano utilizzati per i bambini.

La realtà medica dimostra che sia negli ospedali, sia negli studi medici, numerosi medicinali somministrati ai bambini vengono dosati in maniera analoga alla quantità prevista per gli adulti, ad esempio proporzionalmente al peso corporeo del bambino, senza però tenere conto dell'assorbimento (assimilazione) e della metabolizzazione nella relativa fase di sviluppo del bambino. Questo genere di somministrazione basata sull'esperienza può risultare efficace e corretta nel caso di farmaci conosciuti, ma non soddisfa più gli attuali requisiti terapeutici richiesti per i nuovi medicinali.

La ricerca sociale qualitativa e quantitativa, come anche la ricerca psicologica condotta sui bambini esige criteri di valutazione diversi da quelli della ricerca farmacologica. L'aspetto qualitativo della ricerca deve ad esempio essere valutato per la sua capacità di rispondere alla realtà esperienziale dei partecipanti allo studio e di dare voce a tale realtà, senza apportare pregiudizi alla sua interpretazione. Non vi è alcun dubbio che senza un approfondimento delle conoscenze relative alle esigenze, allo sviluppo cognitivo e psichico, nonché al comportamento sociale dei bambini non è possibile migliorare il mondo infantile creato dagli adulti. Per dare voce ai bambini nella discussione sullo sviluppo delle terapie può essere utile applicare la ricerca sociale anche nell'ambito della medicina.

Queste motivazioni a favore della ricerca sui bambini non devono infine essere finalizzate a contrastare un eventuale pregiudizio del bene dei bambini coinvolti nello studio. Sarebbe un approccio sbagliato. Si tratta invece di orientare gli studi verso il raggiungimento di una protezione adeguata dei bambini, in modo da garantire che il loro bene non venga pregiudicato dalla ricerca. È per questo che la NEK-CNE è convinta che rinunciare alla ricerca con e sui bambini non sarebbe eticamente accettabile nei loro confronti.

B)
La ricerca «terapeutica» sui bambini deve essere caratterizzata da un rapporto adeguato tra benefici e inconvenienti, nonché tra opportunità e rischi per il bambino in questione.

Se un bambino è colpito da una grave malattia e non esiste alcuna cura efficace all'infuori di un medicinale in fase sperimentale la cui efficacia non è accertata, il rischio potrebbe essere sostenibile dopo un'attenta valutazione del caso specifico. Ciò vale sia dal punto di vista della ricerca stessa, sia in riferimento alla decisione di coinvolgere nello studio un determinato soggetto. Oltre al rischio, nella valutazione occorre tuttavia tenere conto anche degli inevitabili inconvenienti causati dall'intervento.

Diversamente si presentano le situazioni della ricerca al di fuori del contesto terapeutico, nelle quali le azioni non sono finalizzate ad attenuare una sofferenza o a scongiurare un pericolo esistente per un bambino, ma a procurargli un altro tipo di beneficio. In quei casi la motivazione etica poggia su premesse differenti.

Occorre in ogni caso tenere conto di quanto segue: da un punto di vista etico, il beneficio che possono trarre altri bambini in circostanze simili non può giustificare i rischi o gli inconvenienti a cui viene esposto un individuo. Questo risulta naturalmente dal principio della personalità di ogni bambino, che va protetto in quanto tale e non deve diventare oggetto di un calcolo utilitaristico. La dignità umana esige di non essere mai trattata come un semplice mezzo, ma sempre anche come fine a sé stessa.

Il rapporto tra rischio e beneficio terapeutico della ricerca per il bambino deve essere equilibrato. È difficile misurare con precisione il beneficio che deriva al bambino dall'attività di ricerca, poiché l'esito di uno studio è sempre incerto, ovvero esso viene condotto per colmare le lacune nelle conoscenze. Il probabile beneficio terapeutico deve essere desunto da precedenti fasi di studio. Nella misura in cui esso si prospetta grande, non esistono validi sostegni alternativi e la malattia da curare è grave, a seconda delle circostanze può essere accettabile anche l'assunzione di rischi più elevati.

La determinazione dell'accettabilità e la ponderazione delle possibilità di contrastare i rischi sono compiti che esigono il coinvolgimento dei genitori o dei rappresentanti legali di un bambino e devono svolgersi nell'ambito di un processo di libero consenso, scaturito da un'informazione sufficiente. Il bambino deve essere riconosciuto e rispettato come persona principalmente interessata, che dovrà subire le conseguenze sulla propria pelle. Nella misura del possibile, in questo processo andrebbe pertanto coinvolto anche il bambino stesso.

La valutazione delle condizioni per il coinvolgimento di bambini in progetti di ricerca che non servono al loro bene individuale, ma comportano vantaggi per altri bambini, costituisce la sfida centrale nella discussione sull'etica relativa alla ricerca sui bambini. Trovare una soluzione soddisfacente dipende dal fatto se una cosiddetta ricerca «senza beneficio diretto» sia eticamente giustificabile o meno. Il problema è stabilire a quali condizioni un bambino possa essere coinvolto in un progetto di ricerca non utile ai suoi interessi legittimi.

La questione è irrilevante quando lo studio non comporta alcun inconveniente per il bambino e non sussistono rischi degni di nota. È il caso di gran parte delle ricerche socio-scientifiche e psicologiche. Anche in ambito medico si contano esempi di ricerche prive di rischi e inconvenienti. Basti pensare alla valutazione anonima dei dati di pazienti oppure al rilevamento e alla registrazione sistematici di esami o trattamenti giustificati da altri motivi e che verrebbero comunque effettuati.

Più difficoltosa si presenta la valutazione di progetti di ricerca che non escludono un determinato inconveniente o rischio. La formula frequentemente utilizzata del rischio o dell'inconveniente «minimo» può risultare fuorviante in caso di interpretazione quantitativa, in quanto i rischi e gli inconvenienti non si manifestano al bambino interessato sotto forma di parametri misurabili.

Qualsiasi paragone con i «rischi quotidiani» risulta improprio, poiché in quel caso i rischi sostenuti sono per certi versi molto elevati e per altri vengono in parte assunti involontariamente, senza necessariamente essere riconosciuti come accettabili. Non si possono ad esempio utilizzare come parametro di raffronto i rischi del traffico stradale, dal momento che questi sono inevitabili, nonostante i genitori non espongano certo volontariamente i loro figli a questi rischi.

La Commissione preferisce parlare di accettabilità del rischio o dell'inconveniente. In questo modo, se un rischio o un inconveniente deve essere «accettabile», la questione etica si pone per ogni singolo caso: il rischio, ossia l'inconveniente concreto per il bambino specifico nella specifica situa-

C)
La ricerca sui bambini senza alcun beneficio individuale possibile non è da escludere per motivi etici, ma richiede la massima cautela. L'affermazione che i rischi e gli inconvenienti dei progetti di ricerca senza alcun beneficio individuale possibile devono essere «minimi» va interpretata nel senso di una «accettabilità» per il bambino.

zione risulta accettabile? A tal riguardo, l'accettabilità dipende anche dagli obiettivi e dalla forma della ricerca. Quando un rischio/inconveniente viene ritenuto «accettabile» è possibile chiedere quali siano i motivi validi per il caso concreto. Non si tratta cioè di una valutazione secondo uno standard generale, ovvero lo standard generale consiste nella valutazione del singolo caso. La Commissione raccomanda pertanto di interpretare il criterio di minimalità, così come riportato in diversi disciplinamenti, concretamente nel senso di accettabilità e di porsi la domanda se questo rischio o questo inconveniente possa essere sostenibile per il bambino in questione.

Di conseguenza non esiste un grado di rischio o d'inconveniente generalmente definibile che può essere ritenuto accettabile. La determinazione dell'accettabilità deve avvenire nel singolo caso da parte delle persone responsabili del bene del bambino, vale a dire i suoi genitori o altri rappresentanti legali. La valutazione dell'accettabilità nel caso concreto richiede giudizio e molta intuizione. Gli aspetti e le domande rilevanti che la persona chiamata a valutare dovrebbe considerare potrebbero essere i seguenti.

- Posso spiegare al bambino che cosa lo aspetta?
- Il bambino ha già vissuto simili esperienze, senza considerarle gravi? Se ad esempio gli è già stata fatta un'iniezione, sa bene che il dolore è solo iniziale e passa in fretta.
- Sarà necessario fare dei paragoni, ma dovrà trattarsi comunque di paragoni con situazioni molto simili (p.es. un'iniezione con un'altra iniezione o comunque con un dolore paragonabile).
- Ciò che conta è in ogni caso la prospettiva soggettiva nei confronti dell'intervento.

I genitori svolgono un ruolo importante nella comunicazione che porta alla valutazione dell'accettabilità. Non si limitano semplicemente a dare il loro consenso, bensì partecipano alla valutazione e all'analisi. La commissione d'etica competente deve giudicare se dal suo punto di vista un eventuale consenso da parte dei genitori sia accettabile per i bambini.

Lo scopo della presente delucidazione è di fornire un aiuto nella prassi per interpretare gli standard legali dei rischi e degli inconvenienti minimi. Per il legislatore resta da chiarire la questione se nella legge sulla ricerca umana non sia meglio parlare esplicitamente di «accettabilità» o «non nocività».

Oltre al criterio dell'accettabilità dei rischi e degli inconvenienti, la ricerca senza alcun beneficio individuale possibile deve soddisfare la condizione della sussidiarietà ed aver luogo solo con il libero consenso sostitutivo dopo un'informazione sufficiente. Inoltre, il bambino non può essere obbligato a partecipare a un progetto di ricerca, ma va messo nella condizione di poter rifiutare. La volontà del bambino di non partecipare deve essere rispettata, anche quando non risulta logica o razionale. Un coinvolgimento forzato nella ricerca costituisce di per sé un inconveniente e può provocare pregiudizi psichici nel bambino, in quanto mina alla base il rapporto di fiducia che esso nutre nei confronti dei suoi rappresentanti legali e nei medici in generale. Sono ammissibili eccezioni nei casi in cui la mancata partecipazione a uno studio comporterebbe gravi svantaggi per il bambino.

L'esclusione generale della ricerca sui bambini senza alcun beneficio individuale possibile non è giustificabile da un punto di vista etico. Esiste infatti una serie di necessità evidenti per i bambini, alle quali si può rispondere soltanto con l'aiuto del tipo di studio scientifico definito come ricerca «senza beneficio diretto». A tal proposito, la psicologia dello sviluppo, la ricerca pedagogica (scuola/didattica), nonché quella antropologica e sociologica della realtà di vita di bambini che si trovano in condizioni disagiate sono ricche di esempi. In quest'ambito rientra anche la ricerca sulla particolare sensibilità dei bambini nei confronti dei danni all'ambiente causati dall'uomo.

Un medicamento che per decenni si è affermato nella cura dei bambini non va considerato alla stregua di un nuovo farmaco, anche se non è mai stato esaminato nell'ambito di uno studio secondo i criteri della *evidence based medicine*. Non sarebbe auspicabile che, a causa di condizioni poste dalle autorità, questo genere di medicinali e trattamenti già affermati debba essere ancora testato mediante una ricerca sui bambini. In determinate circostanze, le esperienze ed evidenze maturate nella prassi possono essere equiparate a uno studio clinico, senza peraltro escludere un rilevamento sistematico e retrospettivo delle esperienze pratiche.

D)
Non tutti gli impieghi di medicinali ad uso pediatrico richiedono necessariamente uno studio clinico. Anche una pluriennale esperienza terapeutica di tipo pratico può giustificare l'utilizzo.

Bibliografia

- Ackerman, T. (1980): «*Moral duties of parents and non-therapeutic research procedures involving children*», in: *Bioethics Q* 2, 94-111.
- Alderson, P. (1993): *Children's consent to surgery*, Buckingham: Open University Press.
- Alderson, P. (2007): «Competent children? Minors' consent to health care treatment and research», in: *Social Science & Medicine* 65 (11), 2272-2283.
- American Academy of pediatrics Committee on Drugs (1995): «Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in pediatric Populations», in: *Pediatrics* 95, 286-294.
- Appelbaum, P.S./Roth, L.H./Lidz, C.W. (1982): «The therapeutic misconception. Informed consent in psychiatric research», in: *International Journal of Law and Psychiatry* 5, 319-329.
- Appelbaum, P.S./Roth, L.H./Lidz, C.W./Benson, P./Winslade, W. (1987): «False hopes and best data: Consent to research and therapeutic misconception», in: *Hastings Cent Rep* 17, 20-24.
- Berg, J.W. (2005): «Children and Placebos», in: Kodish, E. (Ed.): *Ethics and research with children. A case-based approach*, Oxford: Oxford University Press, 294-309.
- Brochhausen, C./Seyberth, H.W. (2005): *Kinder in klinischen Studien – Grenzen medizinischer Machbarkeit?*, Münster: LIT Verlag.
- Collogan, L.K./Fleischman, A.R. (2005): «Adolescent Research and Parental Permission», in: Kodish, E. (Ed.): *Ethics and research with children. A case-based approach*, Oxford: Oxford University Press, 77-99.
- Conroy, S./Choonara, I./Impicciatore, P./Mohn, A./Arnell, H./Rane, A. (2000): «Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries», in: *British Medical Journal* 320, 79-82.
- Dahl, M./Wiesemann, C. (2001): «Forschung an Minderjährigen im internationalen Vergleich: Bilanz und Zukunftsperspektiven», in: *Ethik in der Medizin* 13 (1/2), 87-110.
- Dahl, M./Wiesemann, C. (2005): «Ethische Aspekte der Forschung mit Kindern und Jugendlichen», in: Brochhausen, C./Seyberth, H.W. (Ed.): *Kinder in klinischen Studien – Grenzen medizinischer Machbarkeit?*, Münster: LIT Verlag, 75-97.
- Ermindo, R./Stotter, H./Cotting, J. (2006): «Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital», in: *Swiss Medical Weekly* 136 (13), 218-222.
- Faden, R./Beauchamp, T. (1986): *A history and theory of informed consent*, Oxford: Oxford University Press.
- Fegert, J.M./Wiethoff, K./Dippold, I./Rothärmel, S./Wolfslast, G. (2005): «Information und Partizipation von Kindern und Jugendlichen bei Behandlungsentscheidungen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie», in:

- Brochhausen, C./Seyberth, H.W. (Ed.): *Kinder in klinischen Studien – Grenzen medizinischer Machbarkeit?*, Münster: LIT Verlag, 117-143.
- Feinberg, J. (1980): «The Child's Right to an Open Future», in: La Follette, H. (Ed.): *Whose Child? Children's Rights, Parental Authority, and State Power*, Totowa: Littlefield, Adams, 124-153.
- Fischer, J. (1999): «Wo das Einwilligungskriterium zur Diskriminierung führt. Zur fremdnützigen Forschung an nichteinwilligungsfähigen Personen», in: *Schweizerische Ärztezeitung* 80 (18), 1110-1113.
- Flynn, J.T. (2003): «Ethics of placebo use in pediatric clinical trials: the case of antihypertensive drug studies», in: *Hypertension* 42 (5), 865-869.
- Freedman, B./Fuks, A./Weijer, C. (1993): «In Loco Parentis. Minimal Risk as an Ethical Threshold for Research upon Children», in: *Hastings Cent Rep* 23 (2), 13-19.
- Gill, D. et al. (2003): «Guidelines for informed consent in biomedical research involving paediatric populations as research participants», in: *European Journal of Pediatrics* 162, 455-458.
- Hurst, S.A. (2008): «Vulnerability in research and health care; describing the elephant in the room?», in: *Bioethics* 22 (4), 191-202.
- Janofsky, J./Starfield, B. (1981): «Assessment of risk in research on children», in: *J Pediatr* 98, 842-846.
- Kind, C. (2007): ««Fremdnützige» Forschung mit Kindern – ist die scharfe Abrenzung zu «therapeutischer» Forschung adäquat und zweckmässig?», in: *Bioethica Forum* 53, 2-5.
- Kodish, E. (2003): «Informed consent for pediatric research: is it really possible?», in: *J Pediatr* 142 (2), 89-90.
- Kopelman, L.M. (1989): «When is the risk minimal enough for children to be research subjects?», in: Kopelman, L.M./Moskop, J. (Ed.): *Children and health care*, Dordrecht et al.: Kluwer Academics Publishers.
- Kopelman, L.M. (2004): «What conditions justify risky nontherapeutic or «no benefit» pediatric studies: a sliding scale analysis», in: *J Law Med Ethics* 32 (4), 749-758.
- Leikin, S. (1993): «Minors' Assent, Consent or Dissent to Medical Research», in: *IRB - A Review of Human Subjects Research* 15 (2), 1-7.
- Magnus, D. (2006): *Medizinische Forschung an Kindern*, Tübingen: Mohr Siebeck.
- Maio, G. (2002): *Ethik der Forschung am Menschen*, Stuttgart-Bad Cannstatt: frommann-holzboog.
- Maio, G. (2007): «Schwarz oder Weiss», in: *Bioethica Forum* 53, 6-10.
- Nelson, R.M. (2006): «Challenges in the Conduct of Emergency Research in Children: A Workshop Report», in: *The American Journal of Bioethics* 6 (6), W1-W9.
- Nelson, R.M./Ross, L.F. (2005): «In defense of a single standard of research risk for all children», in: *J Pediatr* 147 (5), 565-566.

- Rehmann-Sutter, C./Porz, R./Scully, L.J. (2004): «Genetische Untersuchungen bei Kindern: einige ethische Aspekte», in: *Schweizerische Ärztezeitung* 85, 2778-2781.
- Ross, L.F. (1998): *Children, Families, and Health Care Decision Making*, Oxford: Clarendon Press.
- Ross, L.F. (2008): «Ethical and policy issues in pediatric genetics», in: *American Journal of Medical Genetics Part C-Seminars in Medical Genetics* 148C (1), 1-7.
- Ross, L.F./Nelson, R.M. (2006): «Pediatric Research and the federal Minimal Risk Standard», in: *JAMA* 295 (7), 759-759.
- Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee (2000): «Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children», in: *Archives of Diseases in Childhood* 82, 177-182.
- Scahill, L./Solanto, M./McGuire, J. (2008): «The science and ethics of placebo in pediatric psychopharmacology», in: *Ethics & Behavior* 18 (2-3), 266-285.
- Seelmann, K. (2002): «Drittnützige Forschung an Einwilligungsunfähigen», in: Donatsch, A./Forster, M./Schwarzenegger, C. (Ed.): *Festschrift für Stefan Techsel zum 65. Geburtstag*, Zürich: Schulthess, 569-587.
- Seelmann, K. (2007): «Schwarz oder Weiss», in: *Bioethica Forum* 53, 9-10.
- Shirkey, H. (1968): «Therapeutic Orphans», in: *J Pediatr* 72 (1), 119-120.
- Signorelli, V. (2004): «Le consentement de l'enfant aux études de phase I en oncologie pédiatrique», in: *Folia Bioethica* 28.
- Spangler, G. (2005): «Einwilligung bei Kindern aus Sicht der kognitiven Entwicklung», in: Brochhausen, C./Seyberth, H.W. (Ed.): *Kinder in klinischen Studien – Grenzen medizinischer Machbarkeit?*, Münster: LIT Verlag, 145-163.
- Sprecher, F. (2007): *Medizinische Forschung mit Kindern und Jugendlichen nach schweizerischem, deutschem, europäischem und internationalem Recht*, Berlin et al.: Springer.
- Spriggs, M. (2004): «Canaries in the mines: children, risk, non-therapeutic research, and justice», in: *J Med Ethics* 30 (2), 176-181.
- Taupitz, J. (2002): *Biomedizinische Forschung zwischen Freiheit und Verantwortung*, Berlin: Springer.
- Taupitz, J. (2003): «Forschung mit Kindern», in: *Juristenzeitung* 58 (3), 109-118.
- Taupitz, J. (2004): «Drittnützige Forschung mit Kindern: Instrumentalisierung Wehrloser?», in: *Zeitschrift für Biopolitik* 3 (1), 37-42.
- Wendler, D. (2005): «Protecting subjects who cannot give consent: toward a better standard for «minimal» risks», in: *Hastings Cent Rep* 35 (5), 37-43.
- Wendler, D. et al. (2005): «Quantifying the Federal Minimal Risk Standard. Implications for Pediatric Research Without a Prospect of Direct Benefit», in: *JAMA* 294 (7), 826-832.

Wendler, D./Jenkins, T. (2008): «Children's and their parents' views on facing research risks for the benefit of others», in: *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 162 (1), 9-14.

Wiesemann, C./Dahl, M. (2003): «Forschung mit Kindern und Jugendlichen. Ist eine neue rechtliche Regelung notwendig?», in: Wiesemann, C./Dörries, A./Wolfslast, G./Simon, A. (Ed.): *Das Kind als Patient. Ethische Konflikte zwischen Kindeswohl und Kindeswille*, Frankfurt/M: Campus Verlag, 264-290.

