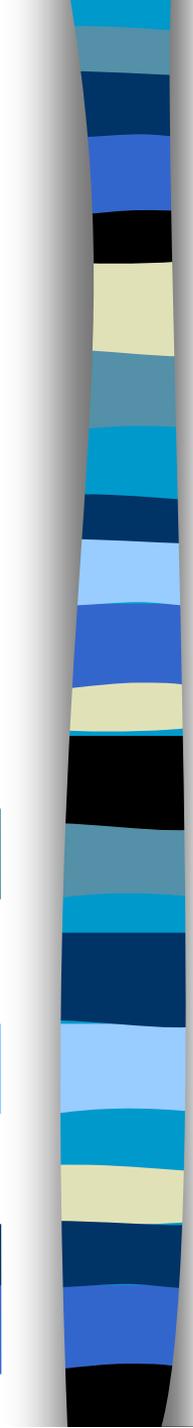


*Il consenso informato alla  
sperimentazione clinica*

*C.A. Defanti*

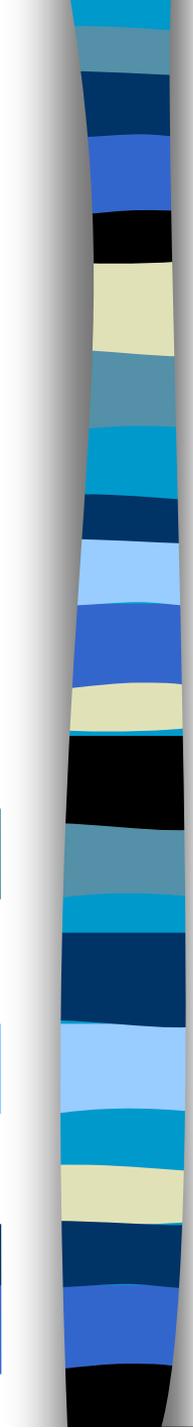


# *Il consenso informato*

La dottrina del consenso informato nasce negli Stati Uniti d'America sul terreno giuridico prima che su quello morale. Essa si riallaccia alla tradizione libertaria propria di quel paese e trova la sua prima formulazione giuridica in una celebre sentenza del 1914 pronunciata dal giudice B.N. Cardozo:

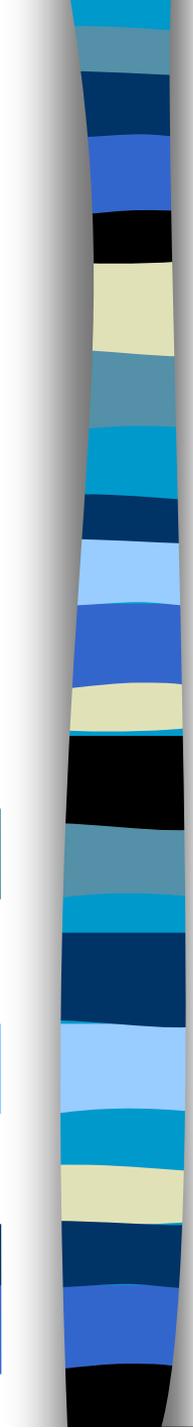
**"ogni essere umano adulto sano di mente ha il diritto di determinare ciò che deve esser fatto al suo corpo, e un chirurgo che compia un' operazione senza il consenso del paziente commette un' aggressione, per la quale può essere perseguito per danni"**

(caso *Schloendorff vs. Society of N.Y. Hospital*, 1914)



# *Il consenso informato*

Un altro momento importante di questa storia, nella giurisprudenza americana, è la sentenza nella causa Salgo vs Leland Stanford Jr University del 1957 nella quale per la prima volta si parla di ***informed consent***.

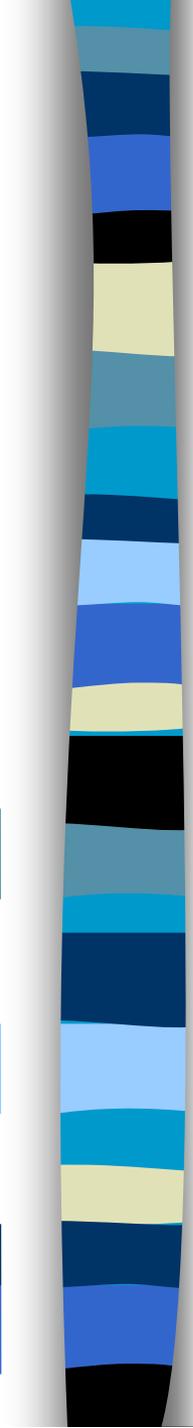


# *Il consenso informato*

Contesto socio-politico americano in cui si afferma la dottrina del CI: si tratta di una società tipicamente liberale, ad impronta marcatamente individualistica (si veda il concetto giuridico tipicamente americano **di privacy**).

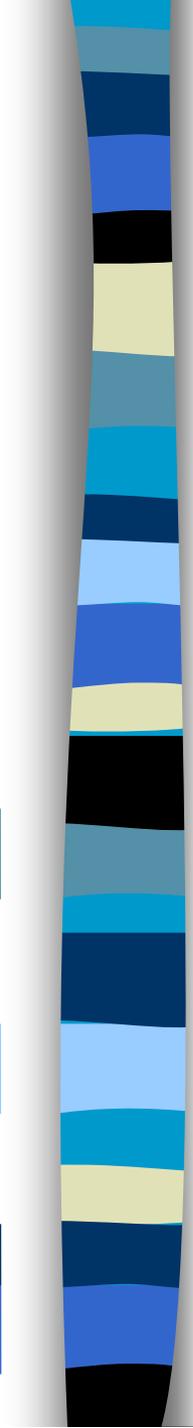
HT Engelhardt, nella sua classica analisi del CI, fa risalire il diritto di privacy (o di non essere toccato, di essere lasciato solo), ad antiche tradizioni presenti nelle società germaniche precristiane e passate in parte nella Magna Charta e nella successiva giurisprudenza anglosassone.

Questo diritto non è presente nella tradizione cristiana medievale e nella cultura dei paesi latini.



# *Il consenso informato*

Malgrado la sentenza risalga al 1914, il modello paternalistico di rapporto medico-malato, cioè il modello tradizionale, il cui il medico è il solo possessore dell' informazione e il solo capace di decidere correttamente sul da farsi, è persistito a lungo anche nella prassi nordamericana, e solo nel secondo dopoguerra è stato gradualmente attaccato e messo in crisi, in favore di un modello diverso, in cui le decisioni sono prese congiuntamente dal medico e dal paziente, sulla base di un' informazione completa che il medico deve fornire al malato e tenuto conto delle diverse possibili opzioni terapeutiche.

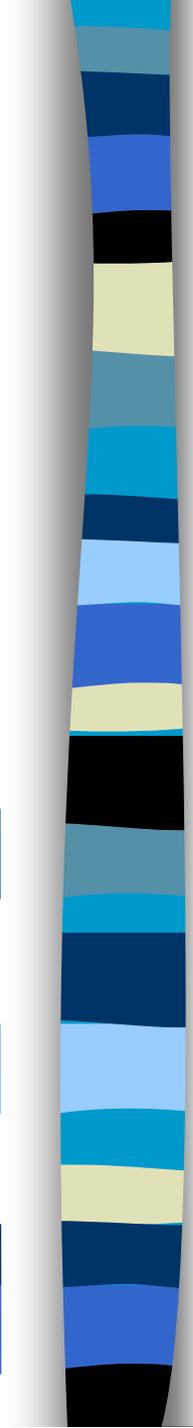


# *Il consenso informato*

I motivi storici di questo cambiamento sono complessi e non possono qui essere analizzati compiutamente.

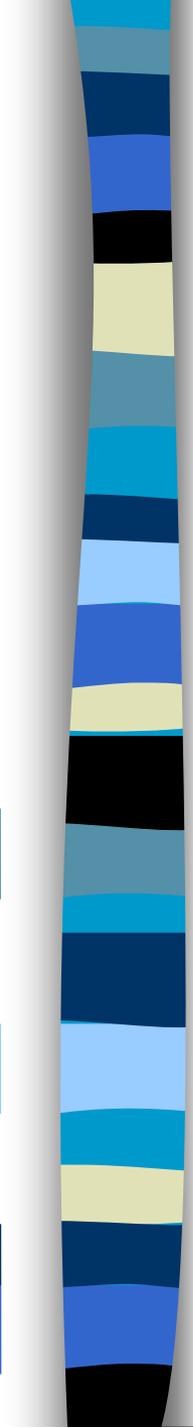
Comunque fra di essi vanno annoverati probabilmente:

- a. elementi legati al progresso scientifico, quali la sempre crescente gamma di possibilità diagnostiche e terapeutiche offerte dalla medicina (i percorsi diagnostici e terapeutici divengono molti e la scelta fra di essi non è sempre legata alla diversa efficienza/efficacia del procedimento, bensì a scelte di valori che chiamano in causa il paziente) e la possibilità di prolungare il processo del morire attraverso mezzi di sostegno vitale



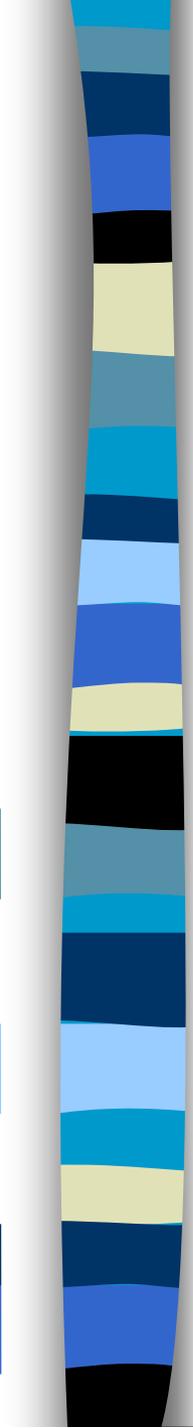
# *Il consenso informato*

- b. elementi legati all'evolversi della struttura sanitaria, come lo sviluppo dei sistemi assicurativi privati negli USA, crescente contenzioso per *malpractice*, elaborazione della "medicina difensiva" (in questa ottica il CI, visto soprattutto come consenso scritto a singole procedure diagnostiche o terapeutiche potenzialmente rischiose, assume valore cautelativo nei riguardi del medico)



# *Il consenso informato*

- c. elementi di natura più propriamente sociale ed etica: ad esempio nell'analisi di HT Engelhardt nei paesi occidentali si assiste al fenomeno del moltiplicarsi di comunità di "stranieri morali" (*moral strangers*). Caratteristica di una comunità coesa è la credenza che in essa è diffusa in determinati valori; solo in un contesto comunitario è possibile costruire un'etica normativa ricca di contenuti, in cui medico e paziente condividono i valori di fondo, hanno una comune idea degli scopi della medicina, sono in grado di decidere di comune accordo. Ciò invece non è possibile in una società di "stranieri morali".

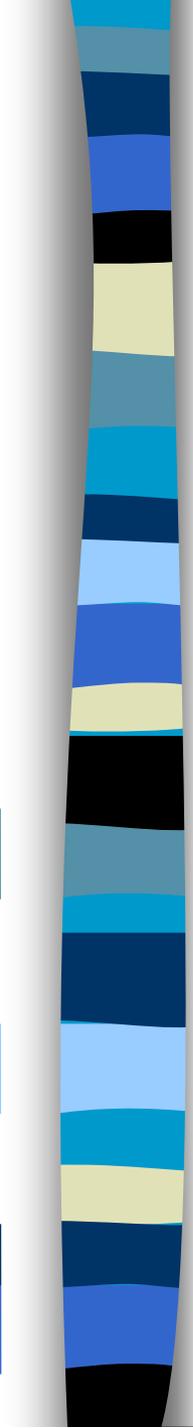


## *Il consenso informato secondo il Comitato Nazionale per la Bioetica*

Nel nostro paese si comincia a parlare di consenso informato solo sul finire degli anni '80.

In un documento del 1992 del CNB troviamo questa importante affermazione:

*“Il CNB ritiene che il CI costituisca legittimazione e fondamento dell' atto medico, e allo stesso tempo strumento per realizzare quella ricerca di "alleanza terapeutica"- nell' ambito delle leggi e dei codici deontologici - e di piena umanizzazione dei rapporti fra medico e paziente, cui aspira la società attuale”*

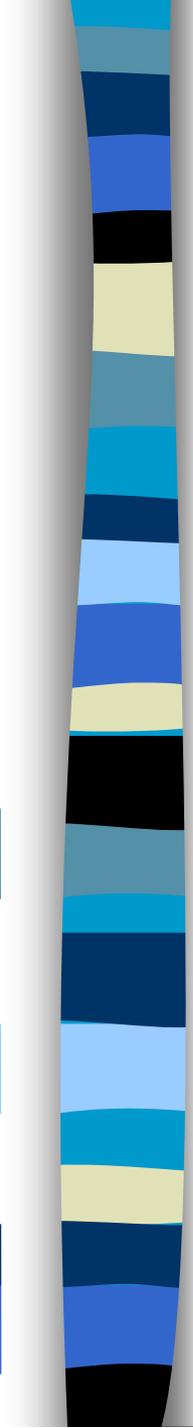


# *Il consenso informato*

Da ciò si desume che il CI deve essere la regola e che le eccezioni comportano, per il medico, l'obbligo di assumersi l'onere della prova.

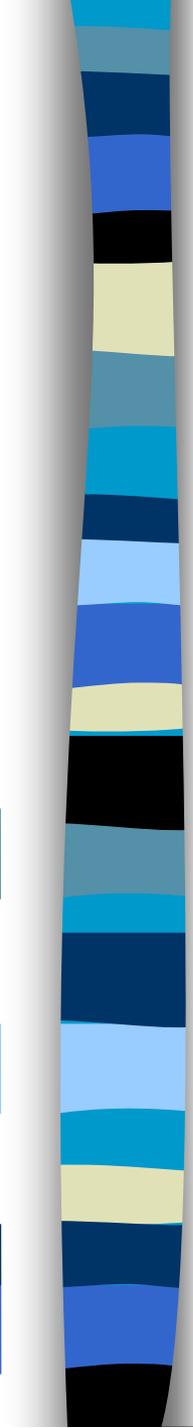
Quali eccezioni?

- incapacità
- rinuncia del malato al diritto di essere informato e decidere
- situazioni di emergenza.



# *Le condizioni del consenso informato*

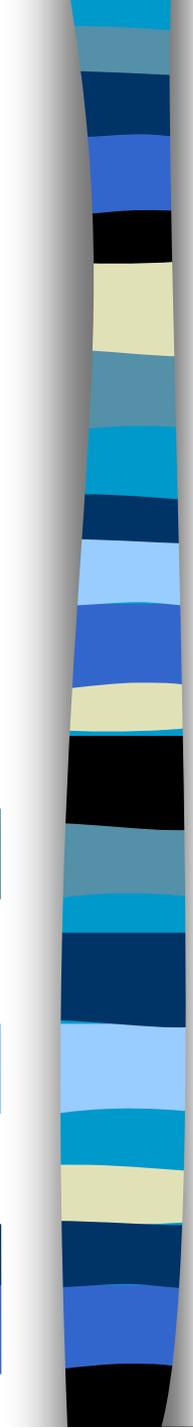
- **L'informazione**
- **La capacità**
- **La libertà da coercizioni**



# *1. L'informazione*

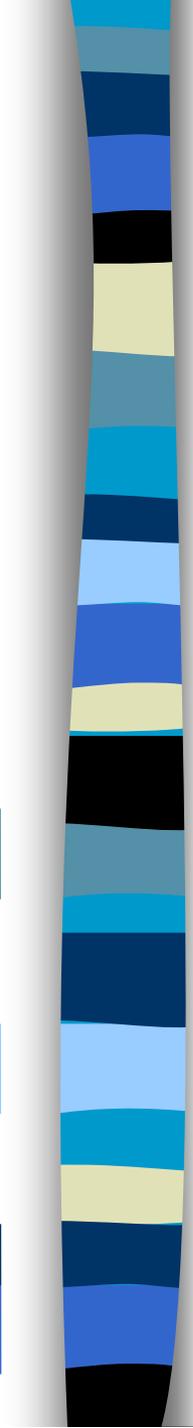
A proposito di essa sono ovviamente fondamentali alcuni punti, tra i quali:

- la completezza/rilevanza dell'informazione
- la chiarezza/comprendibilità (problema del linguaggio comune e dell'asimmetria medico-paziente)
- la necessità di ottenere un feedback da parte del malato → comunicazione



# *Informazione o comunicazione?*

- Difficoltà di comunicare
- Possibilità/necessità di apprendere le tecniche di comunicazione
- Comunicare le “cattive notizie”



## *La capacità (competence)*

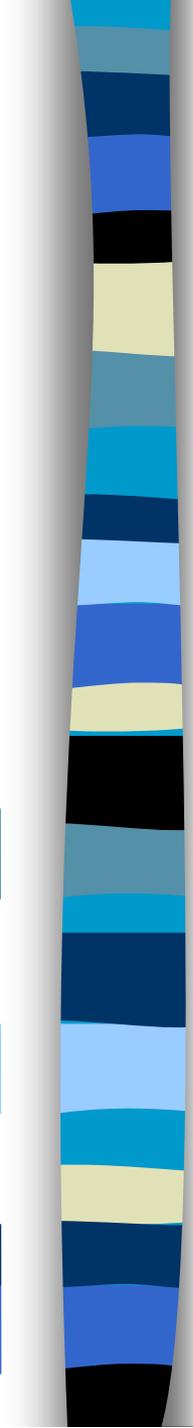
Un problema importante che si pone lungo tutta la gestione dei pazienti con demenza o con disturbi di coscienza è quello della loro **competence**. Si tratta di un termine proprio della letteratura giuridica americana e il suo equivalente britannico è **mental capacity** (cfr. *Mental Capacity Act, 2005*). La migliore traduzione italiana probabilmente è quella di **capacità**. Essa viene definita dai giuristi come la capacità di decidere o di compiere azioni che possono avere rilievo giuridico per la persona stessa o per gli altri. Per noi medici: la capacità di prendere decisioni che siamo tenuti a rispettare.



### ***3. La libertà (da coercizioni e manipolazioni)***

L'aspetto della libertà (intesa come mancanza di condizionamenti) è certamente il meno ampiamente studiato.

In pratica essa ha a che fare con le costrizioni dell'ambiente, della situazione economica e giuridica, delle relazioni familiari e sociali, dunque è una libertà sempre relativa.

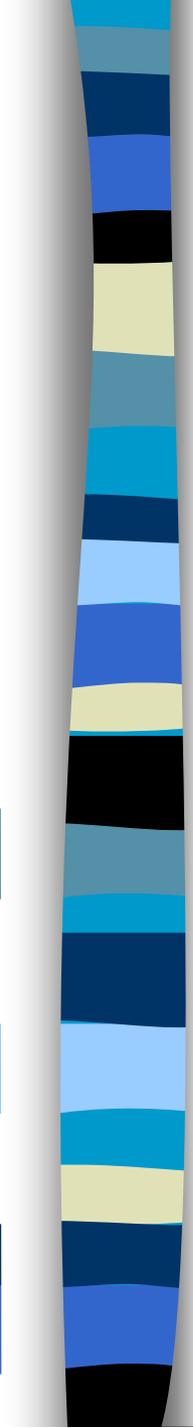


# **Il consenso alla sperimentazione clinica. Un po' di storia americana**

# Pre WWII Tuskegee Syphilis Study

American medical research project conducted by the U.S. Public Health Service from 1932 to 1972, examined the natural course of untreated syphilis in black American men. The subjects, all impoverished sharecroppers from Macon county, Alabama, were unknowing participants in the study; they were not told that they had syphilis, nor were they offered effective treatment.

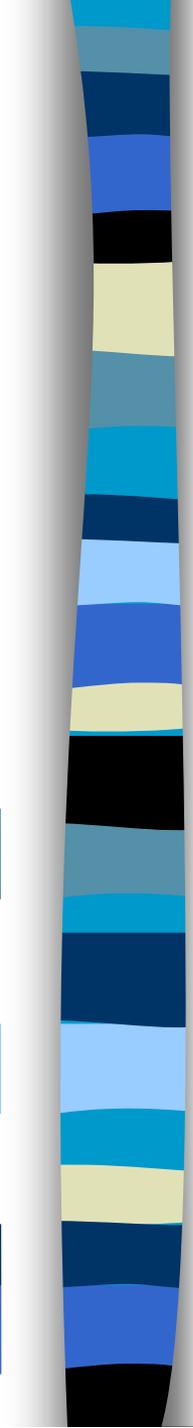




# Research Done The Wrong Way

## Nazi Prisoner Research During World War II

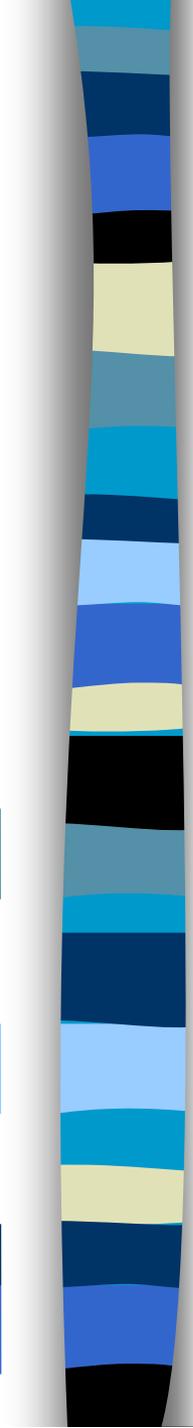
- Objectives of various trials:
  - Effect of cold, heat, chemicals on men, women and children
  - “Time to death” testing in response to stressors in healthy “volunteers”
  - Organ transplant experiments on healthy “volunteers”
- Any information given (some?) is irrelevant because prisoners were forced to participate
- Outcome:
  - 23 German scientists taken to court, 7 acquitted, 9 imprisoned, 7 given death sentence
  - Nuremberg Code of 1947



# Informed Consent in Human Research

## The Origins

- Before the 20<sup>th</sup> century, guidelines required physician's need to adhere to acceptable medical standards
- Issue of patient's agreement to the research never discussed
- Most requirements arose after the Nuremberg trials



# Informed Consent in Human Research

## The Origins

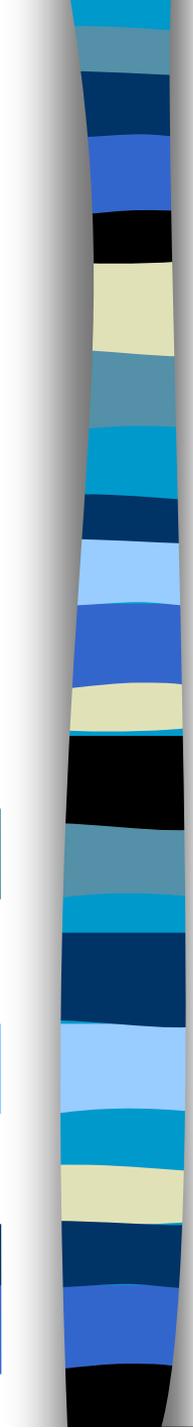
- Emerges from the ethical principle of Respect for Persons
  - Individuals be treated as capable of taking decisions for themselves (“autonomy”)
  - Those with diminished autonomy be protected

# Nuremberg

During the Nuremberg War Crimes Trials, 23 German doctors were charged with crimes against humanity for “performing medical

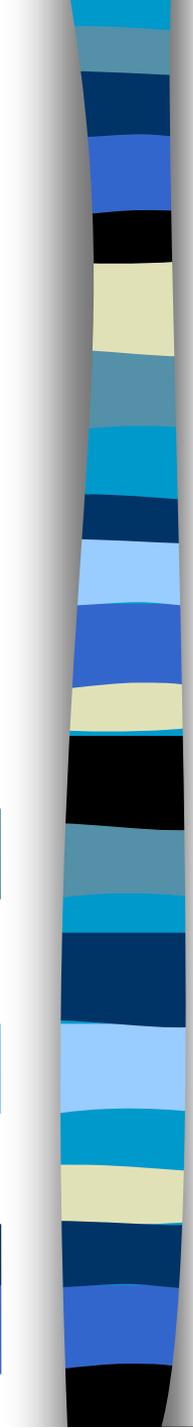


experiments upon concentration camp inmates and other living human subjects, without their consent, in the course of which experiments the defendants committed the murders, brutalities, cruelties, tortures, atrocities, and other inhuman acts.”



# The Nuremberg Code (1947)

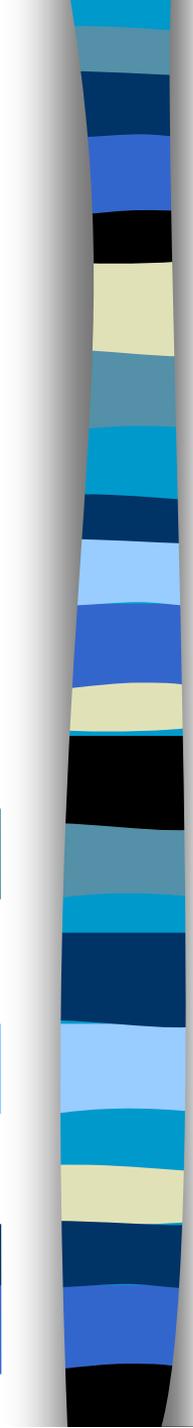
As part of the verdict, the Court enumerated some rules for "Permissible Medical Experiments", now known as the "Nuremberg Code".



# The Nuremberg Code

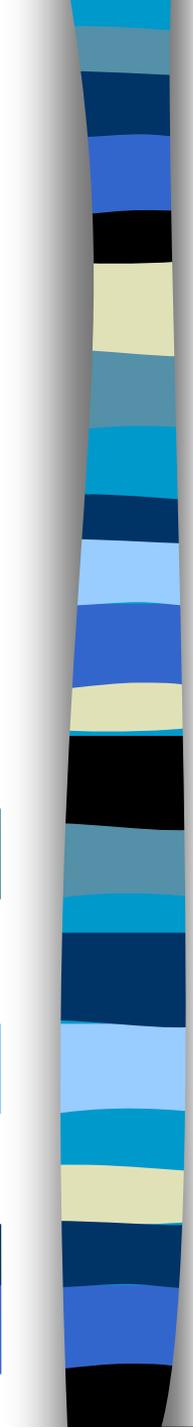
## What is it?

- A set of 10 principles on research involving humans
- Developed after the horrors of Nazi experiments on humans became public
- Published in 1947



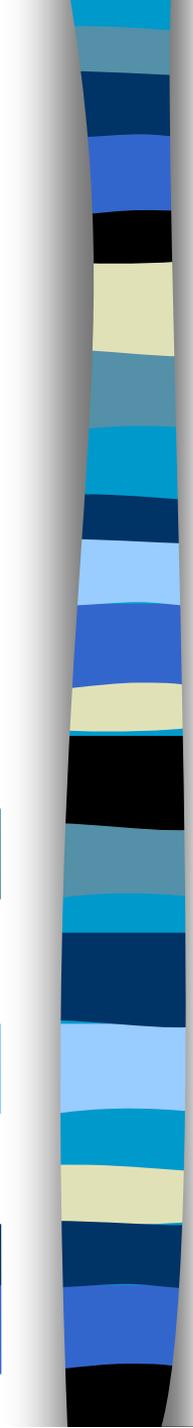
# The Nuremberg Code and Informed Consent

- The voluntary consent of the human subject is absolutely essential
  - Person must have legal capacity to consent
  - Should have “sufficient knowledge and comprehension” to make an “understanding and enlightened decision”
  - Must be able to exercise “free power of choice”



# The Nuremberg Code and Informed Consent

- Inform the subject of
  - The nature, duration and purpose
  - The method and means
  - All inconveniences and hazards
  - Possible effects on health
- There should be no force, fraud, deceit, duress, coercion



# Post WWII

- Willowbrook (1950s)  
mentally retarded children were deliberately infected with hepatitis virus
- Jewish Chronic Disease Hospital (1960s)  
Live cancer cells were injected into 22 senile patients
- Milgram (1963)  
"Behavioral study of obedience"

# Beecher Article



## “Ethics and clinical research”

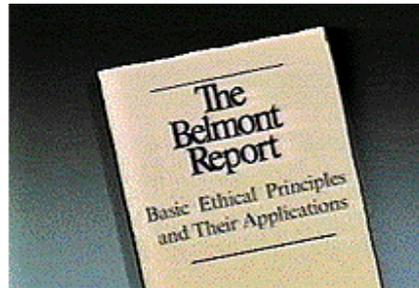
Henry K. Beecher

New Engl J Med 274 (1966):1354-60

- 22 published medical studies presenting risk to subjects without their knowledge or approval
- Published in some of the most prestigious journals and conducted at some of the most prestigious institutions

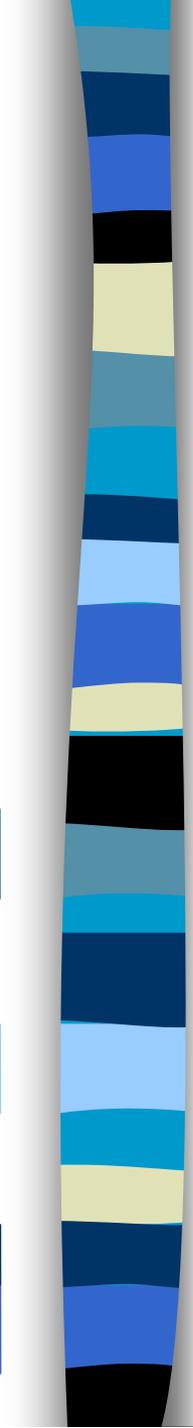
# **The Belmont Report**

## **Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research**



**The National Commission for the Protection of Human  
Subjects of Biomedical and Behavioral Research**

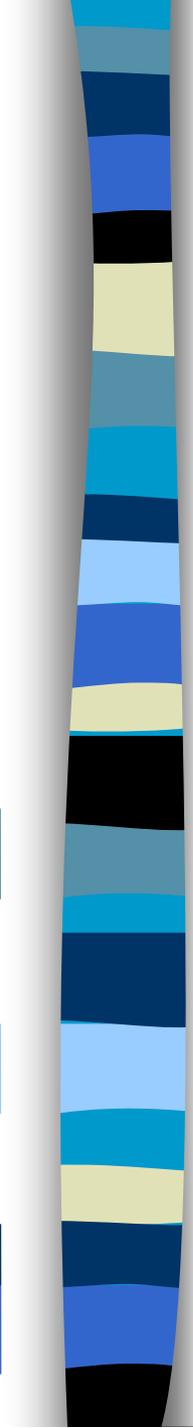
**April 18, 1979**



# The Belmont Report (1979)

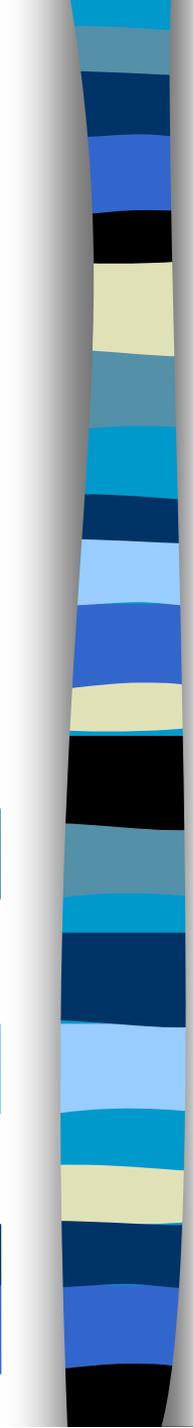
## What is it?

- Ethical principles and guidelines for protecting humans in clinical research
- Developed by a commission set up in the US in the aftermath of the Tuskegee Study becoming public
- Published in 1979



# The Belmont Report and Informed Consent

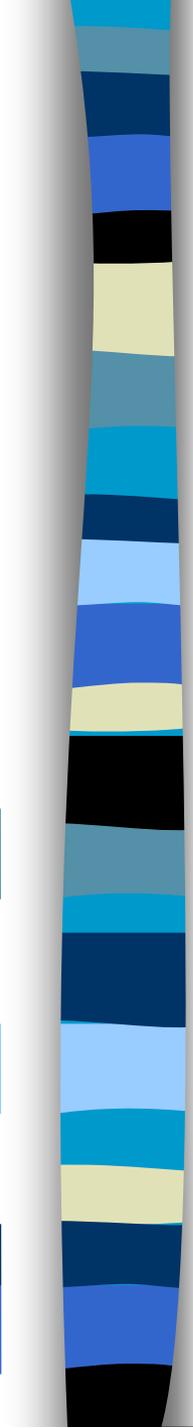
- Identifies three elements of the process
  - Information
  - Comprehension
  - Voluntariness



# The Belmont Report

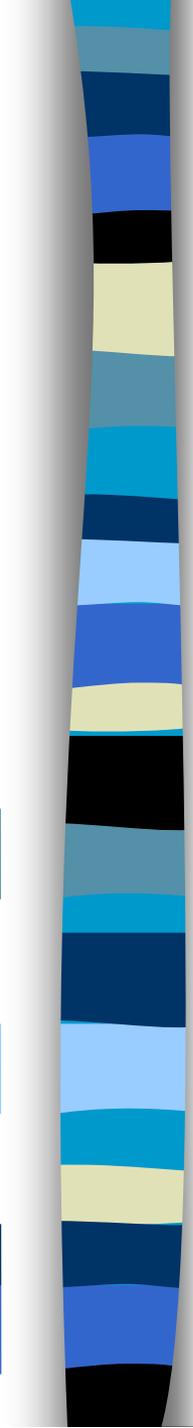
Basic Ethical Principles:

- **Respect for Persons**
  - Individual autonomy
  - Protection of individuals with reduced autonomy
- **Beneficence**
  - Maximize benefits and minimize harms
- **Justice**
  - Equitable distribution of research costs and benefits

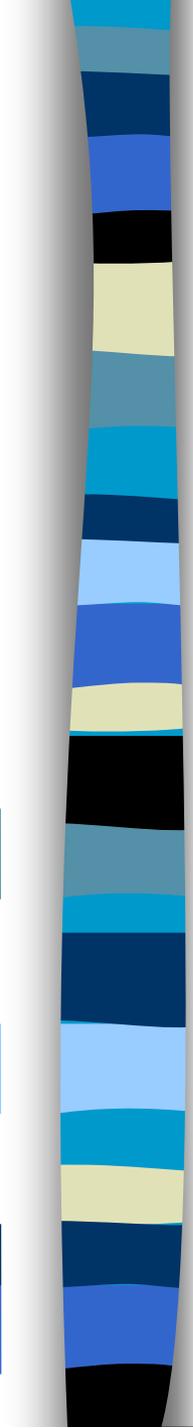


# Public Health Service Policy

- NIH Director and Surgeon General requested that the National Advisory Health Council review human subject protections
- Council recommended prior institutional review for PHS supported research to:
  - Protect of the rights and welfare of the subjects
  - Assure appropriate methods of informed consent
  - Determine acceptable balance of risks and benefits
- Adopted as Public Health Service policy in 1966
- **Beginnings of the Institutional Review Board (IRB)**



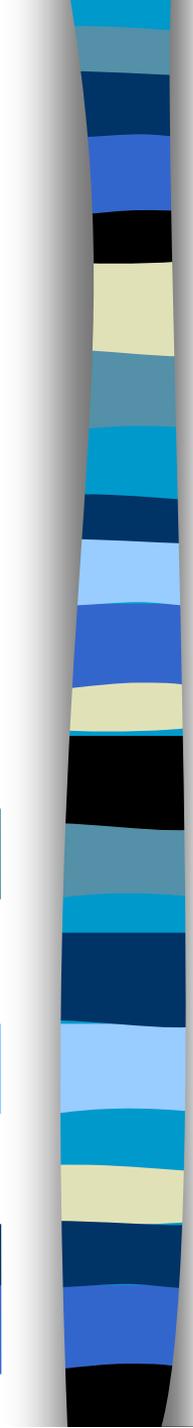
# ***Le dichiarazioni di Helsinki della WMA, 1964-2013***



1964-2003

**Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association**

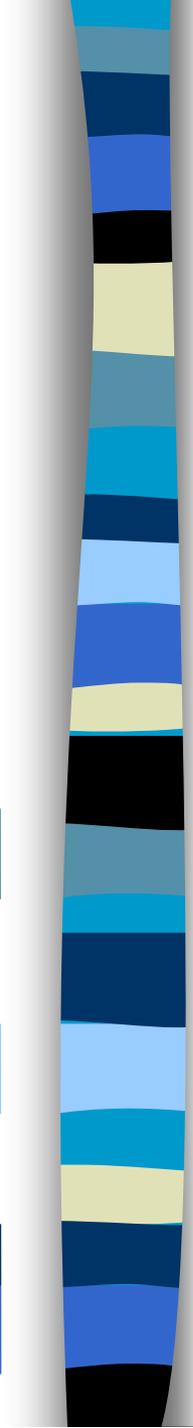
Principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani



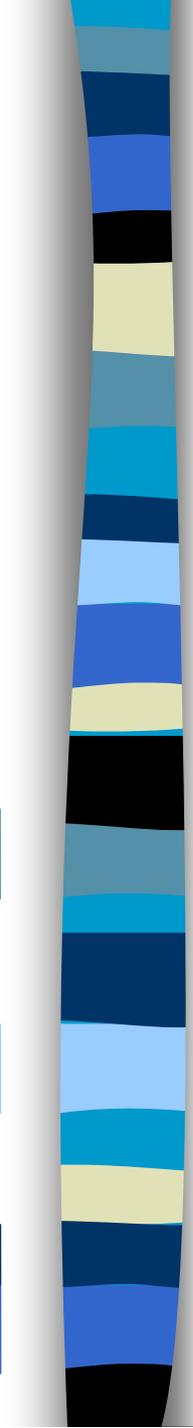
# *Il consenso nella Dichiarazione di Helsinki-Fortaleza 2003*

## **Consenso informato**

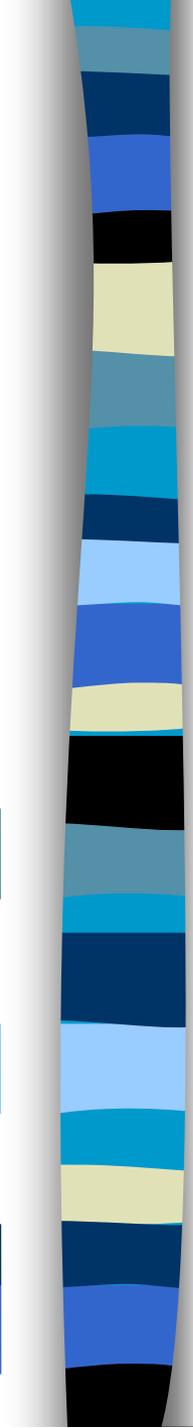
25. La partecipazione alla ricerca biomedica dei soggetti in grado di fornire il consenso informato deve essere volontaria. Sebbene sia consigliato consultare i componenti della famiglia o i rappresentanti della comunità, nessun individuo in grado di fornire il proprio consenso informato può essere arruolato in uno studio senza il suo libero assenso alla partecipazione.



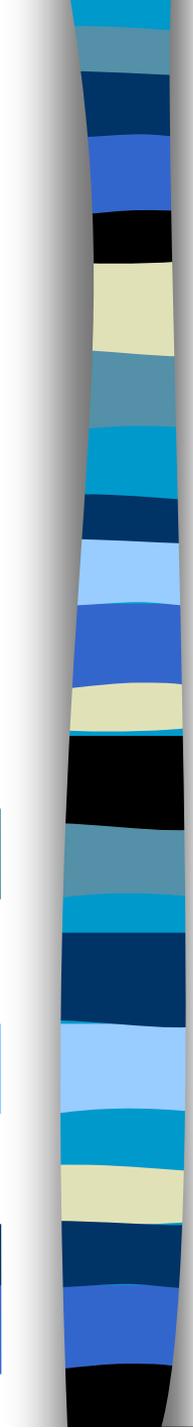
26. Nella ricerca biomedica che coinvolge esseri umani in grado di fornire il consenso informato, ciascun potenziale partecipante deve essere adeguatamente informato su obiettivi, metodi, fonti di finanziamento, possibili conflitti di interesse, affiliazioni istituzionali dei ricercatori, benefici attesi e potenziali rischi dello studio, possibili disagi, disposizioni post-studio e su ogni altro aspetto rilevante della ricerca. I potenziali partecipanti alla ricerca devono essere informati sul proprio diritto di rifiutarsi a partecipare allo studio o di ritirare il proprio consenso alla partecipazione in ogni momento senza alcuna conseguenza. Deve es-



sere prestata particolare attenzione alle specifiche necessità di informazioni da parte dei potenziali partecipanti alla ricerca, così come alle modalità di comunicazione.

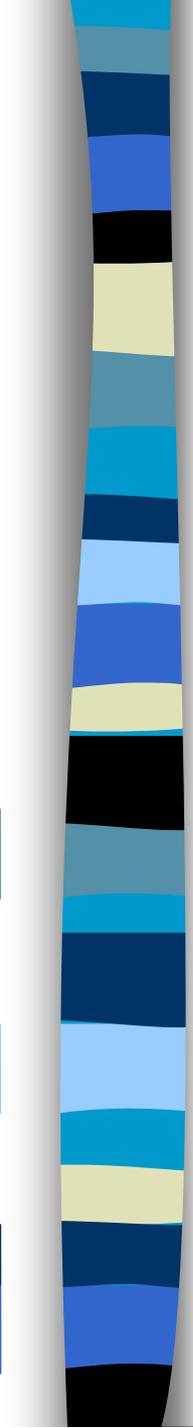


Dopo aver verificato che il potenziale partecipante ha compreso le informazioni, il medico o altra figura adeguatamente qualificata deve ottenerne il consenso informato liberamente fornito, preferibilmente in forma scritta. Se il consenso non può essere ottenuto per iscritto, dovrà essere formalmente documentato e testimoniato.



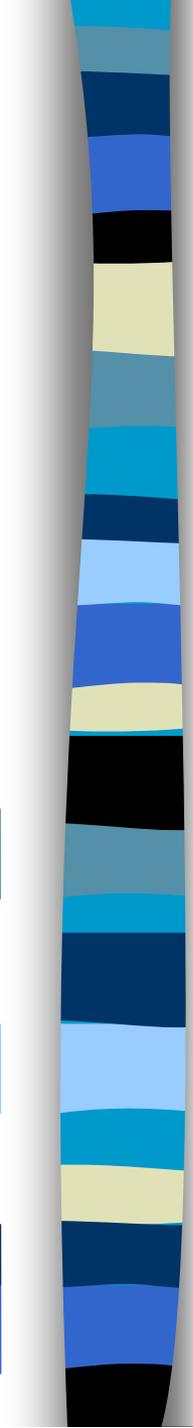
# Il consenso alla partecipazione ai trials clinici, visto dal punto di vista del soggetto

- Il contenuto
  - Quali termini sono difficili da comprendere?
- Il contesto
  - Che cosa significa la partecipazione allo studio nella vita della persona?



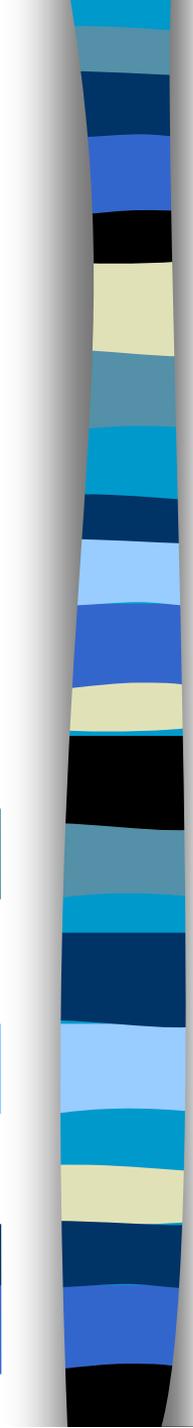
# Perseguire il miglior consenso informato possibile

- Il documento di CI costituisce la prima fonte di ampia informazione data al soggetto
- Deve essere scritto chiaramente e presentato allo scopo di favorire il processo decisionale del soggetto
- Rendersi conto che ogni interazione è diversa (circostanze, problemi..)
- Prendere sul serio l'acquisizione del CI



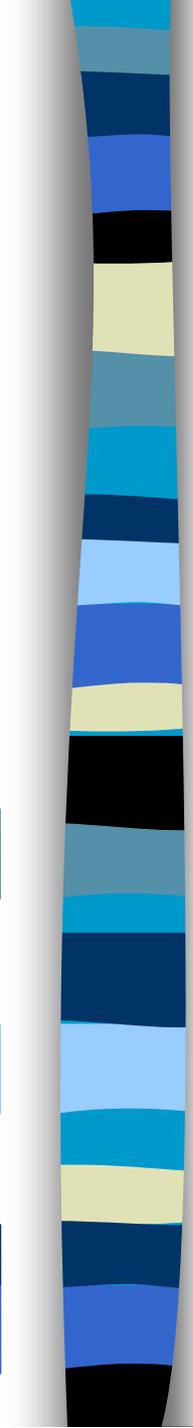
# I problemi più ovvii

- Linguaggio e concetti chiave:
  - Randomizzazione
  - Placebo
  - Probabilità
- Livello di istruzione del soggetto
- Grado di informazione sulla ricerca e la medicina



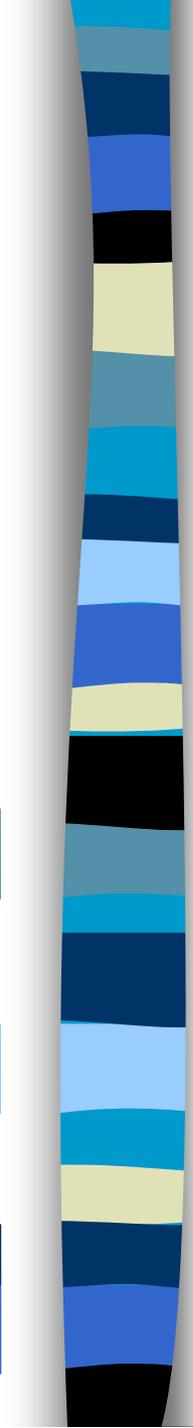
# Requisiti fondamentali

- Completezza delle informazioni
- Chiarezza
- Brevità
- Delicatezza di espressione



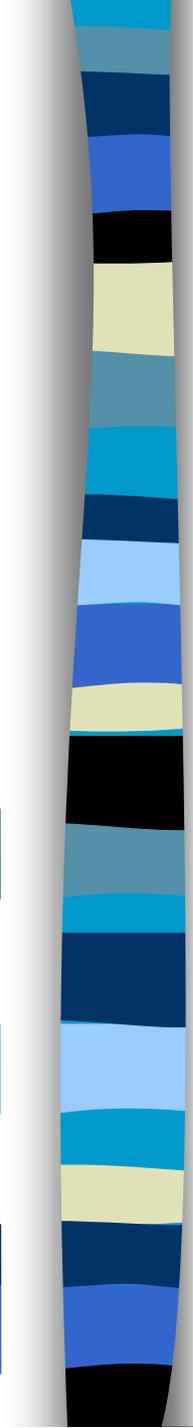
# Linguaggio

- Vanno evitati i termini medici o tecnici non comunemente comprensibili che mettono in difficoltà il paziente
- E' importante non sottolineare la gravità della malattia né fornire spiegazioni sofisticate



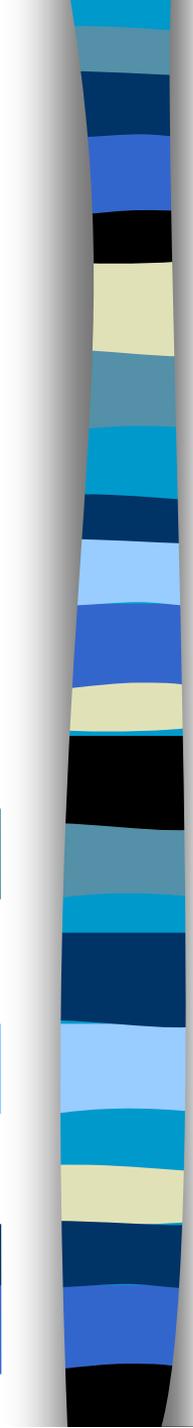
# Evitare termini stranieri

- Screening
- Follow-up
- Random
- Wash-out
- Staff
- Baseline
- Equipe
- Trial
- Range ecc.



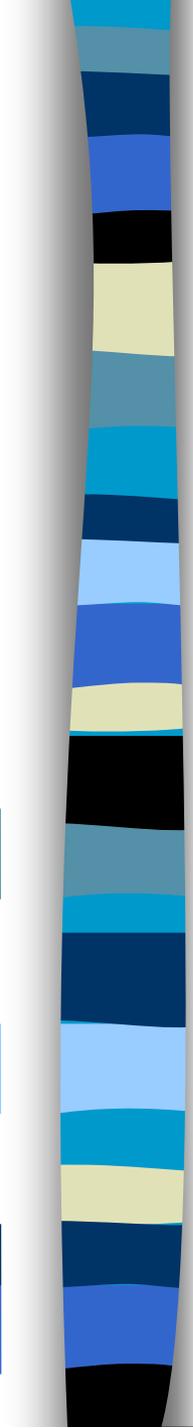
## o termini italianizzati

- Opzionale
- Scheda
- Stoccare
- Testare
- Randomizzare
- Routinario
- Compiante ecc.



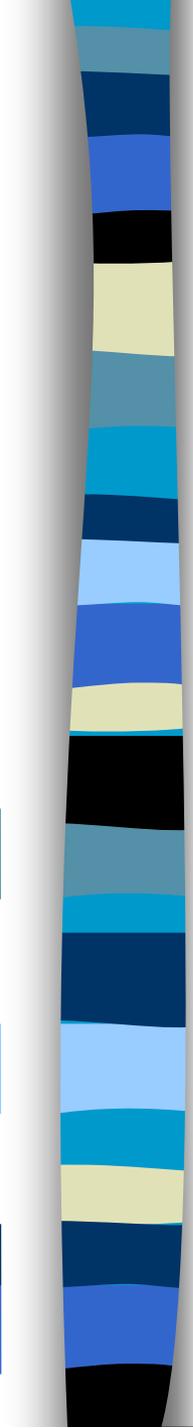
# I momenti del CI

- Presentazione dello studio
- Suoi obiettivi
- Disegno dello studio
- Programma terapeutico
- Benefici
- Effetti collaterali
- Assicurazione
- Gravidanza/contraccezione
- Libertà di aderire e di recedere
- Trattamento dei dati personali

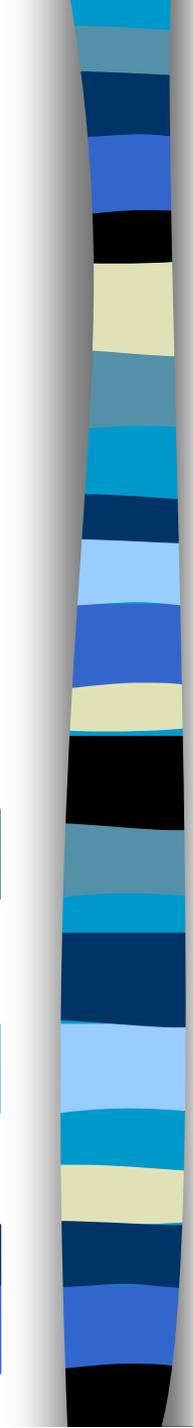


# Comprendere i motivi e il senso della partecipazione alla ricerca clinica

- Obbligati dalla malattia
- Ricerca di un vantaggio personale
  - Guarire
  - Possibilità di fruire di cure che non ci si potrebbe permettere
  - Acquisire conoscenza sulla malattia
- Motivati dalla relazione
  - Con il medico curante
  - Con la famiglia e la comunità
- Altruismo

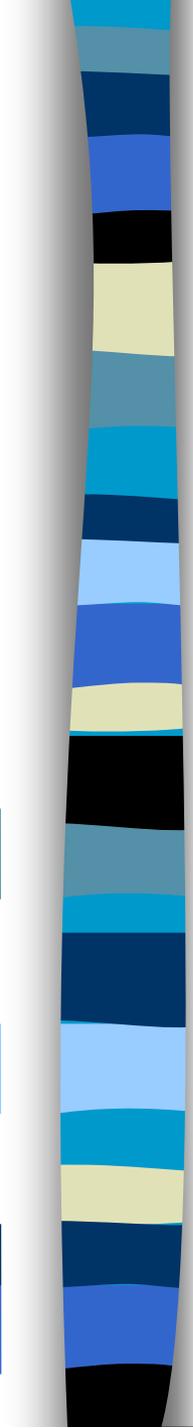


**E quando il consenso non è possibile?**

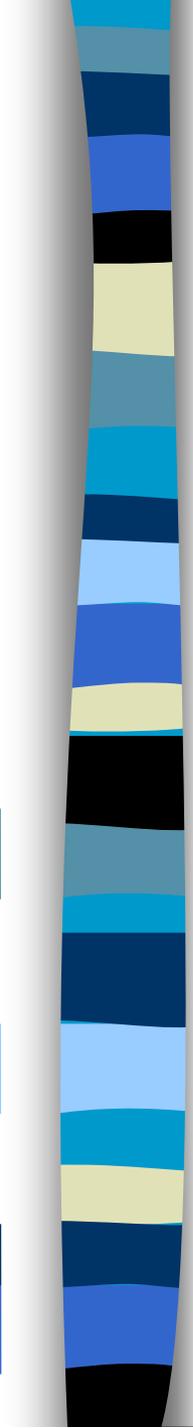


# Il consenso nella Dichiarazione di Helsinki-Fortaleza 2003

28. Nel caso in cui un potenziale partecipante alla ricerca non sia in grado di fornire il consenso informato, il medico deve richiederlo al rappresentante legale. Bisogna evitare di arruolare questi soggetti in uno studio senza ripercussioni positive dirette, a meno che non sia finalizzato a promuovere la salute del gruppo rappresentato dal potenziale partecipante, non possa essere condotto su soggetti in grado di fornire il consenso informato e preveda solo rischi minimi e minimi oneri.



29. Quando un potenziale partecipante alla ricerca ritenuto incapace di fornire il consenso informato è in grado di fornirlo, il medico deve acquisire questo assenso in aggiunta al consenso del rappresentante legale. Il dissenso del potenziale partecipante deve essere rispettato.



## Chi può essere il rappresentante legale di un adulto incapace?

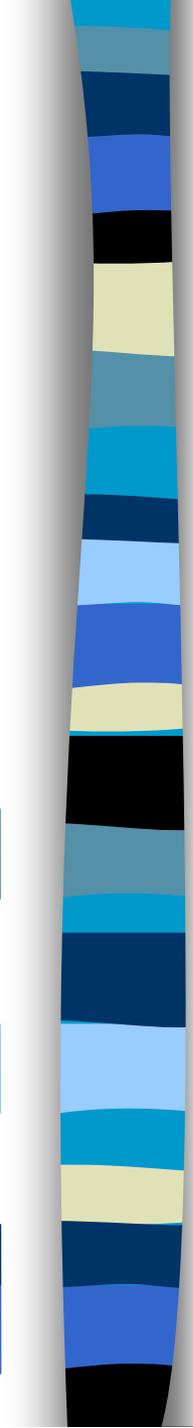
Chi siano i rappresentanti legali dipende dalle legislazioni nazionali. Il Regno Unito ha, ad es., una estensione molto ampia di 'rappresentante legale'

In Italia:

1. tutore (nel caso di interdizione)
2. amministratore di sostegno (nell'amministrazione di sostegno)

I congiunti non sono rappresentanti legali. Anche se il familiare care-giver può essere il migliore interprete degli interessi del paziente incapace

Resta, comunque, il problema di la rappresentanza di "diritti personalissimi".



## Chi può essere il rappresentante legale di un adulto incapace?

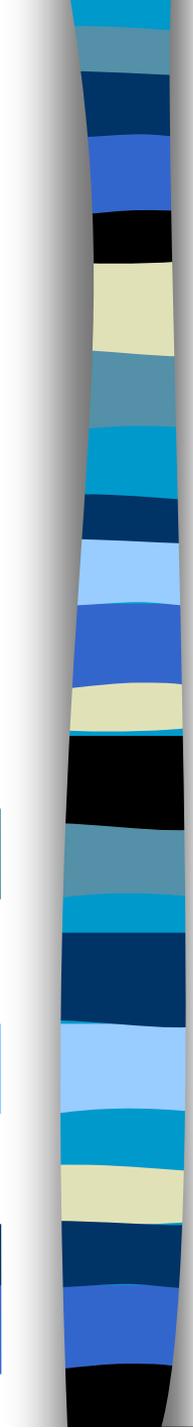
Chi siano i rappresentanti legali dipende dalle legislazioni nazionali. Il Regno Unito ha, ad es., una estensione molto ampia di 'rappresentante legale'

In Italia:

1. tutore (nel caso di interdizione)
2. amministratore di sostegno (nell'amministrazione di sostegno)

I congiunti non sono rappresentanti legali. Anche se il familiare care-giver può essere il migliore interprete degli interessi del paziente incapace

Resta, comunque, il problema di la rappresentanza di "diritti personalissimi".



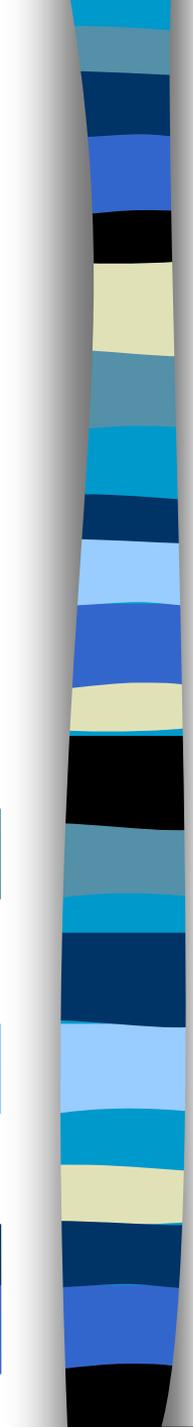
“Convenzione sui diritti dell’uomo e la biomedicina”, fatta a Oviedo il 4 aprile 1997

Gli articoli 5, 6, 16 e 17 della Convenzione disegnano un sistema di garanzie a tutela della persona incapace assai simile a quello della Direttiva 2001/20/CE (e quindi del D.Lgs. 211/2003) per le sperimentazioni cliniche su maggiorenni incapaci:

1. necessità del consenso informato, specifico e scritto del rappresentante legale (o di una autorità, persona o istanza designata dalla legge)
2. i risultati attesi comportano un beneficio reale e diretto per la salute

Non è necessario un beneficio reale e diretto per la salute se

- a) la ricerca contribuisce ad una conoscenza significativa della patologia di cui soffre la persona
- b) la ricerca presenta rischi e inconvenienti minimi

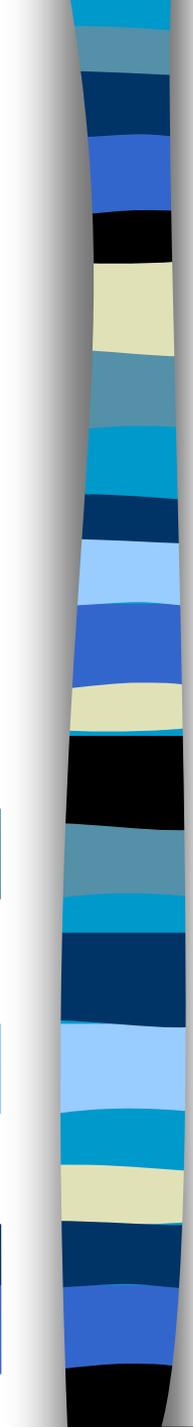


Un'importante eccezione alla necessità di consenso o  
del rappresentante legale per la sperimentazione sull'incapace

se non v'è un rappresentante legale, la sperimentazione è  
soggettivamente lecita se i..

... si verifica a **stato di necessità** (la partecipazione alla ricerca  
come condizione necessaria per la terapia) ---> esimente  
generale

o, più correttamente, **consenso presumibile** (iuris tantum) a fronte  
di:  
necessità e urgenza di la terapia sperimentale, "non rifiutabile senza  
esporre il soggetto a grave rischio"

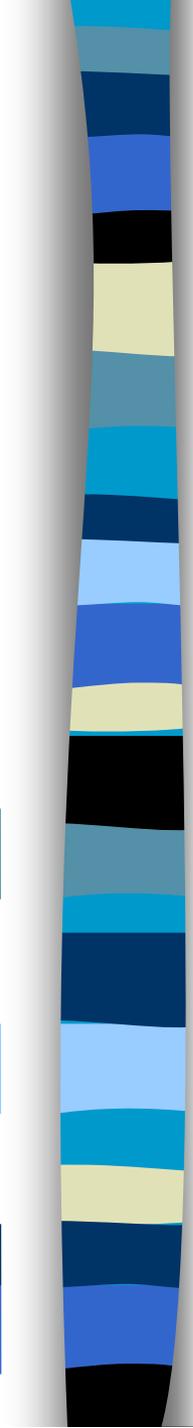


## Un'altra eccezione alla necessità di consenso iniziale alla sperimentazione: studi osservazionali

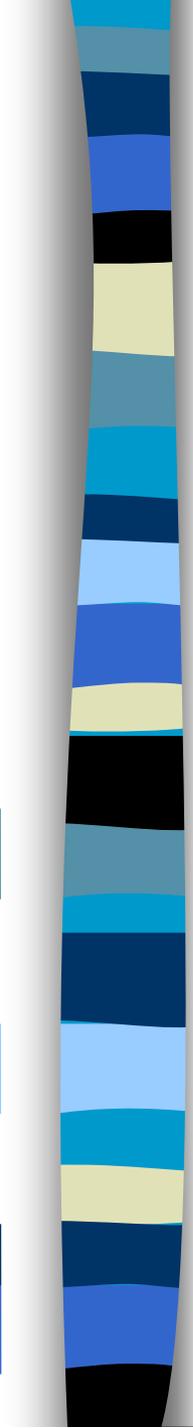
Lo studio osservazionale in quanto relativo a attività diagnostico-terapeutiche che il paziente riceverebbe comunque, può prescindere dal consenso iniziale (il mancato consenso iniziale all'utilizzo dei dati è apparentemente bilanciato dai vantaggi della ricerca).

Il consenso dovrà essere confermato dal paziente una volta divenuto capace.

Ciò è compatibile anche con una randomizzazione del paziente quando i due trattamenti sono, allo stato dell'arte e in relazione allo specifico paziente, assolutamente equivalenti.



**La normativa introdotta dalla Direttiva 2001/20/CE  
(D.Lgs. 211/2003)**



## Il consenso informato a partecipare ad una sperimentazione clinica: la definizione legislativa europea

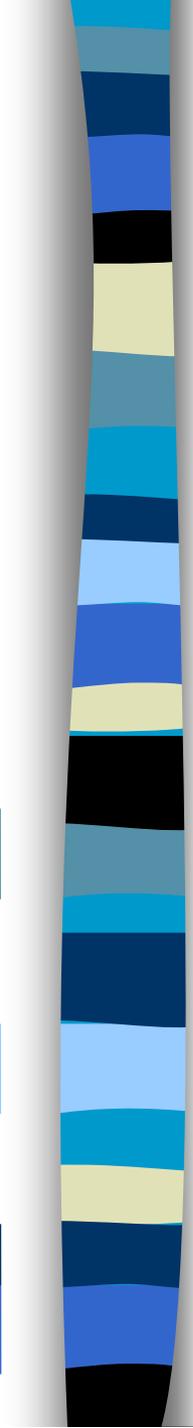
«consenso informato»: la decisione di un soggetto candidato ad essere incluso in una sperimentazione, scritta, datata e firmata, presa spontaneamente, dopo esaustiva informazione circa la natura, il significato, le conseguenze ed i rischi della sperimentazione e dopo aver ricevuto la relativa documentazione appropriata.

La decisione è espressa da un soggetto capace di dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità, persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia.

Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto della normativa vigente;

**art. 2 D.Lgs. 24-6-2003 n. 211**

Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico

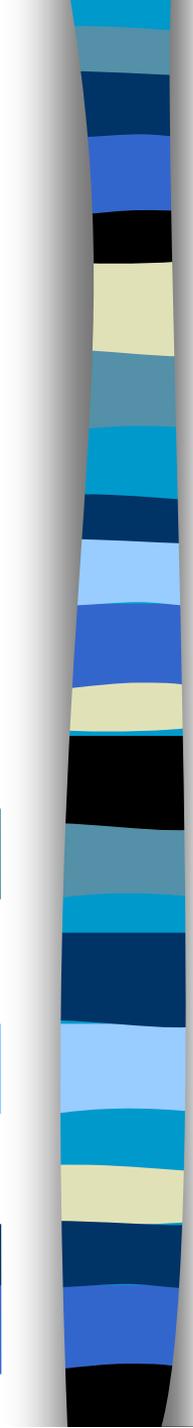


## Le finalità della Direttiva 2001/20/CE (recepita in Italia dal D.Lgs. 211/2003)

La Direttiva 2001/20/CE ha inteso introdurre, per le persone incapaci, "criteri ancora più restrittivi" di quelli rilevanti per le persone capaci e dende per l'arruolamento la compresenza di requisiti necessari:

1. la somministrazione dei medicinali in sperimentazione può avvenire "solo se vi sia motivo di ritenere che tale somministrazione rechi un beneficio diretto ai pazienti superiore a rischi";
2. "il consenso scritto del rappresentante legale del paziente, da in cooperazione col medico curante".

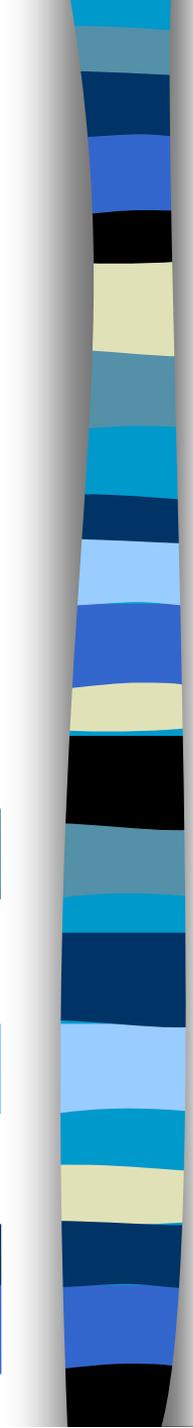
Senza indicare alcuna eccezione



## Articolo 5 Sperimentazione clinica su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato.

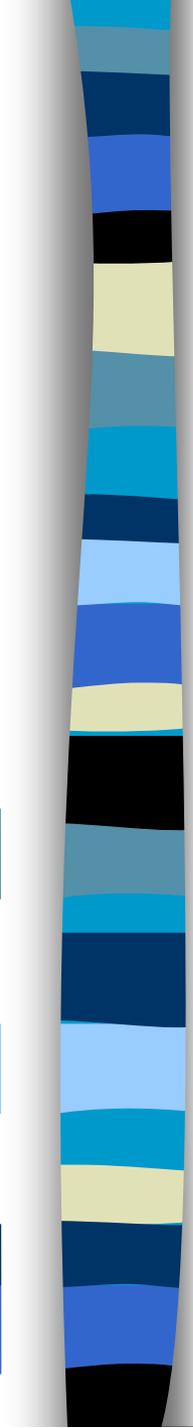
Per le altre persone che non sono in grado di dare validamente il proprio consenso informato valgono tutti i pertinenti requisiti stabiliti per le persone in grado di dare tale consenso. **Oltre** a tali requisiti, la partecipazione a una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l'incapacità **è possibile solo a condizione che:**

- a) **è stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale; il consenso deve rappresentare la presunta volontà del soggetto** e può essere ritirato in qualsiasi momento senza pregiudizio del soggetto;



**Articolo 5 Sperimentazione clinica su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato.**

- e) la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca e **si ricollega direttamente ad uno stato clinico suscettibile di mettere a repentaglio la vita o debilitante di cui l'incapace soffre;**  
(...)
- i) vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale da sperimentare rechi al paziente un **beneficio superiore ai rischi o che non produca alcun rischio.**



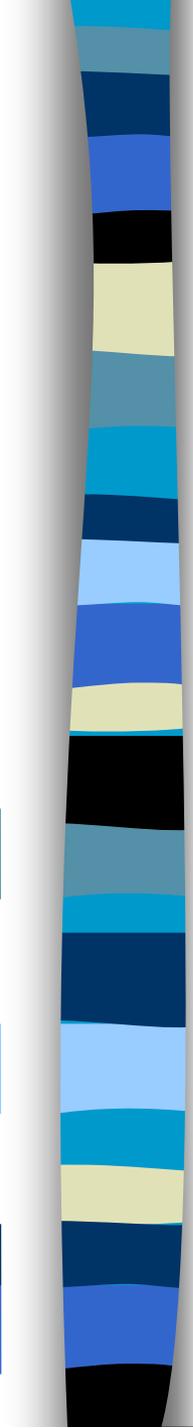
# E le situazioni di emergenza?

Protocollo addizionale alla Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina, relativo alla ricerca biomedica", STCE n. 195

Firmato dall'Italia il 1/10/2005 ma ancora non ratificato.

Ad oggi ratificato ed entrato in vigore in 7 Stati: Bosnia-Erzegovina, Bulgaria, Georgia, Slovacchia, Slovenia, Turchia e Ungheria.

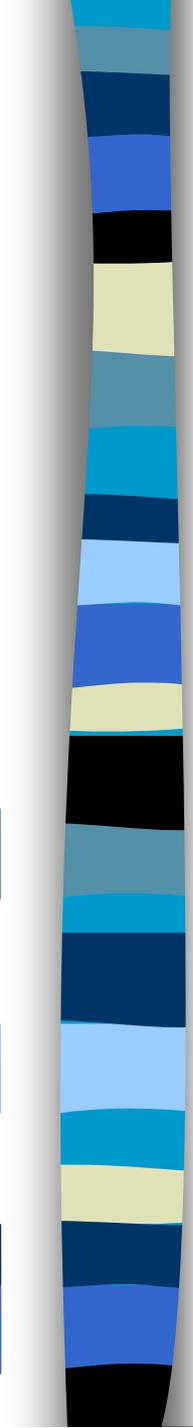
Il "protocollo" di cui all'art. 1r alla ricerca si presche in situazione d'emergenza clinica disponendo che le varie leggi nazionali determinino **se, e a quali condizioni** supplementari di protezione, **una ricerca possa essere realizzata in quelle situazioni d'emergenza** nelle quali la persona non è capace (fisicamente e/o giuridicamente) di dare il suo consenso ed è impossibile ottenere in tempo utile il consenso del rappresentante legale, o dell'autorità, o della persona, o del l'organo che, in assenza dell'emergenza, sarebbero chiamati a fornire il loro consenso.



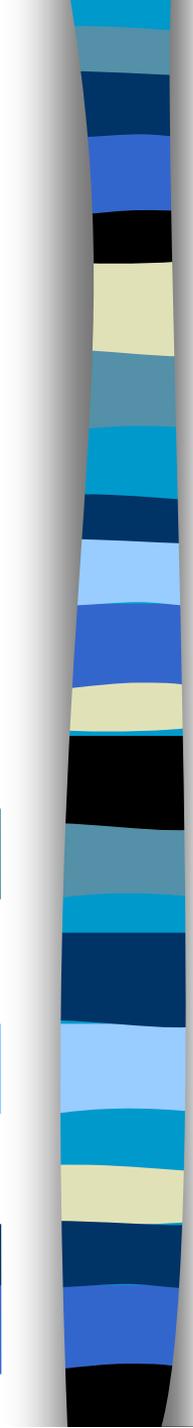
**Protocollo addizionale alla Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina, relativo alla ricerca biomedica", STCE n. 195**

L'art91 stabilisce poi alcune condizioni (ulteriori rispetto a quelle previste per la sperimentazione non in situazioni d'emergenza) che devono essere e comunque rispettate dalle leggi nazionali:

1. impossibilità di svolgere la ricerca, con efficacia paragonabile, su persone che non si trovino in situazioni d'emergenza;
2. approvazione, da parte dell'organo competente, del progetto di ricerca con specifico riferimento alle situazioni d'emergenza;
3. rispetto di eventuali manifestazioni di volontà anteriori espresse dalla persona coinvolta e portate a conoscenza del ricercatore senza la necessità di particolari ricerche, come l'interrogazione di archivi (es. documento in possesso della persona o dichiarazione di chi la accompagna);
4. beneficio diretto per la persona coinvolta o, in assenza di esso, beneficio per una migliore cura della medesima patologia e, insieme, rischio e fastidio minimi per la persona interessata; \* **su cui riserva dell'Italia:** beneficio diretto come condizione necessaria per il coinvolgimento di una persona incapace in una ricerca



**Proposte operative**



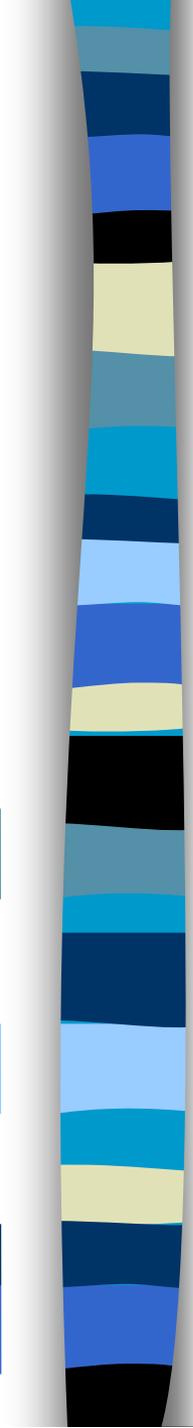
*Presidenza del Consiglio dei Ministri*



**LA SPERIMENTAZIONE CLINICA IN PAZIENTI ADULTI O  
MINORI CHE NON SONO IN GRADO DI DARE IL  
CONSENSO INFORMATO IN SITUAZIONI DI URGENZA**

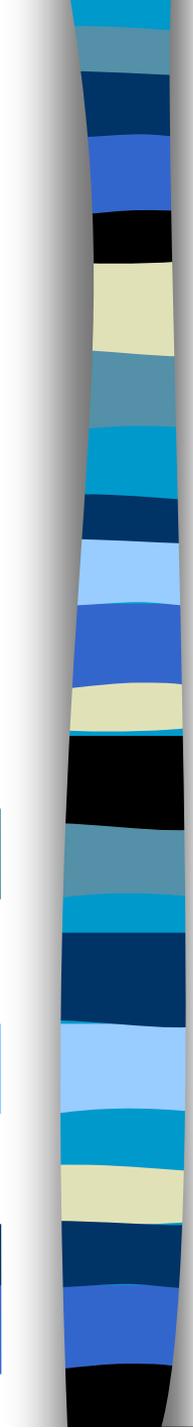
Approvato il 28 settembre 2012

Pubblicato il 16 ottobre 2012



## Nel caso di soggetti incapaci (in situazioni d'emergenza)

1. Approfondire le possibilità offerte dall'Amministrazione di sostegno
2. Sollecitare il legislatore per un allargamento dei soggetti che possono fungere da rappresentanti legali per il consenso alle sperimentazioni cliniche



## Una proposta personale all'art. 23 dell'elenco di soggetti in grado di figurare da rappresentanti legali ai fini delle sperimentazioni

Rappresentanti in grado di rappresentare la volontà del soggetto.

A tale fine, potrebbe essere utile considerare l'elenco dei soggetti che, secondo l'art. 23 della L. 91/1999, sono legittimati a presentare opposizione scritta al prelievo di organi: il coniuge non separato o il convivente more uxorio o, in mancanza, i figli maggiori di età o, in mancanza di questi ultimi, i genitori ovvero il rappresentante legale.

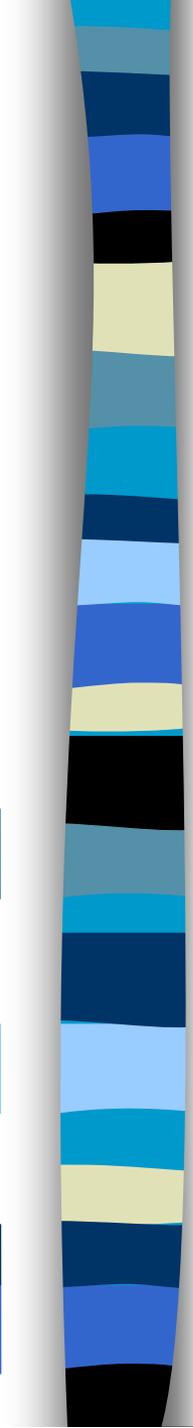
O altro elenco, forse più significativo:

**408.** Scelta dell'amministratore di sostegno.

(...) Nella scelta, il giudice tutelare preferisce, ove possibile, il coniuge che non sia separato legalmente, la persona stabilmente convivente, il padre, la madre, il figlio o il fratello o la sorella, il parente entro il quarto grado ovvero il soggetto designato dal genitore superstite con testamento, atto pubblico o scrittura privata autenticata

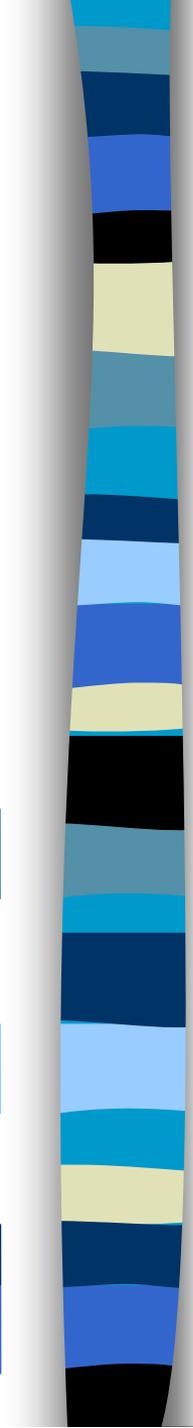
**Va aggiunto un articolo 5 bis nel D.Lgs. 211/2003**





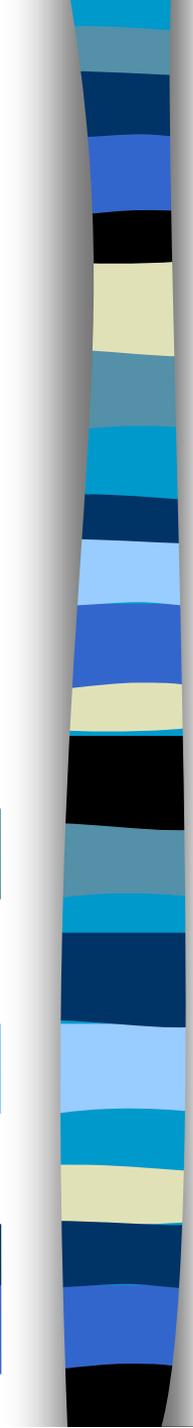
# Modelli teorici di consenso nell'emergenza

- *Modello del consenso diretto*
- *Modello del consenso sostitutivo*
- *Modello del consenso differito*
- *Le direttive anticipate per la ricerca*



## 1. Il modello del consenso diretto

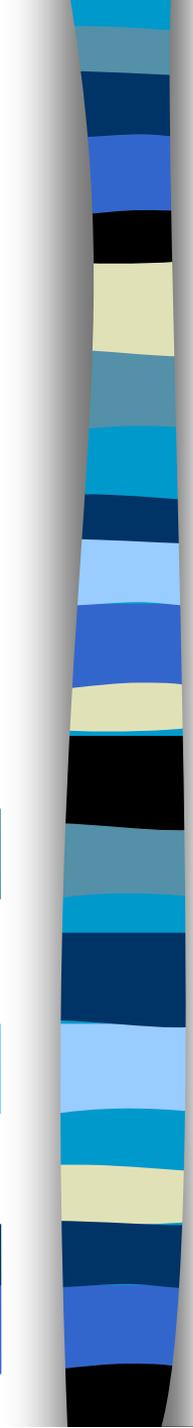
*Modello ideale, che in realtà è proponibile ad una buona percentuale di pazienti con ictus con coscienza integra e in assenza di disturbi della comprensione verbale e di anosognosia.*



## 2. Il modello del consenso sostitutivo

*Modello cui spesso si ricorre quando il paziente non è competente.*

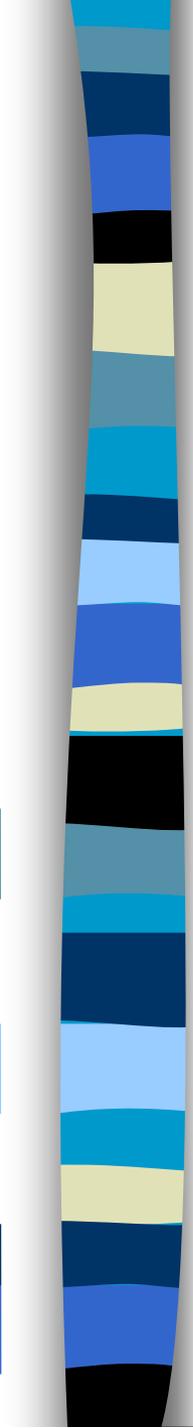
*Il maggiore problema è quello di individuare correttamente il **decisore sostitutivo**.*



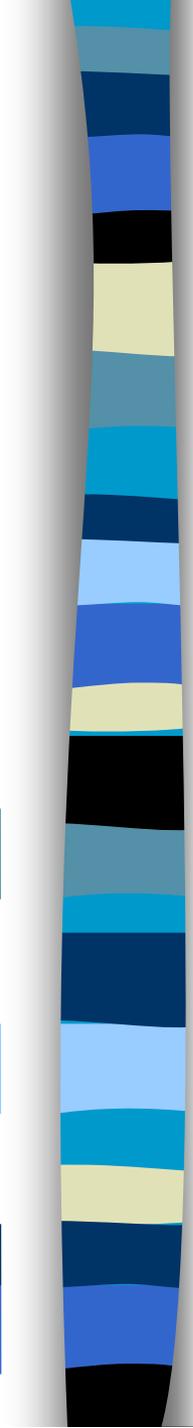
## 2. Il modello del consenso sostitutivo

*Un'inchiesta italiana su oltre 600 pazienti/familiari ha dimostrato che il 43% è favorevole alla decisione da parte dei familiari; una percentuale pressoché identica (41%) preferisce che la decisione sia presa dal medico.*

*(Ciccione A. et al. Cerebrovascular diseases 2001;12: 335-340)*

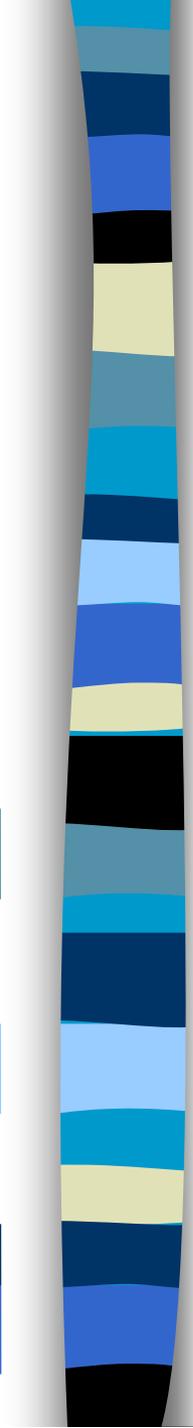


### 3. Il modello del consenso differito

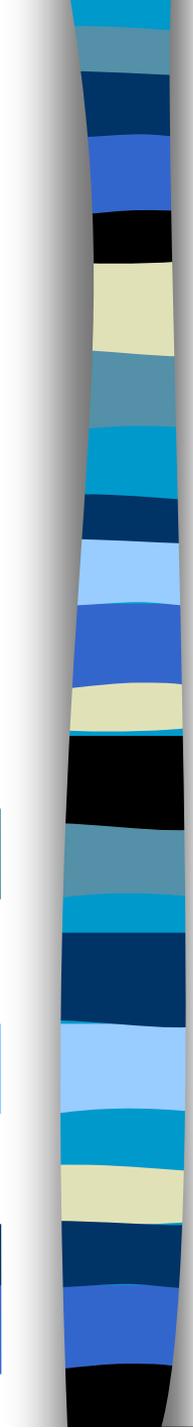


## 4. Le direttive anticipate per la ricerca



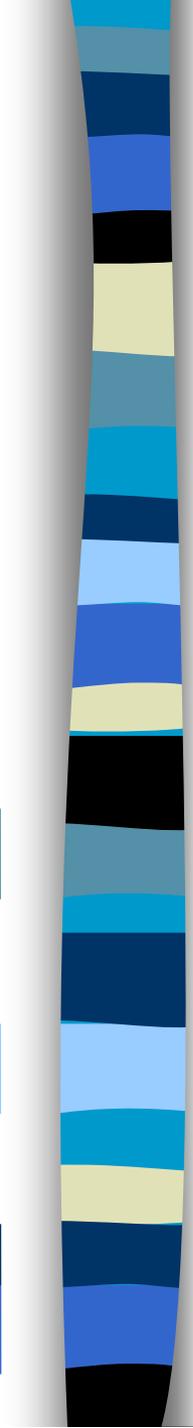


# La valutazione della capacità



# *Competence e capacità*

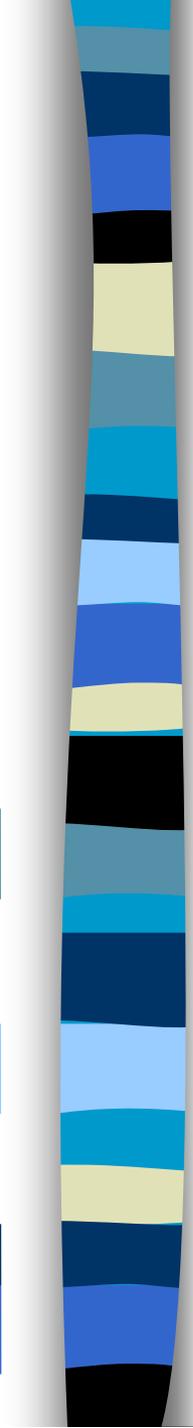
Un problema non meno importante che si pone lungo tutta la gestione dei pazienti con demenza è quello della loro **competence**. Si tratta di un termine proprio della letteratura giuridica americana e il suo equivalente britannico è **mental capacity** (cfr. *Mental Capacity Act, 2005*). La migliore traduzione italiana probabilmente è quella di **capacità o capacità di agire**.



# La presunzione di capacità

In clinica, una volta esclusi i casi in cui la *capacità* è ovviamente assente (come nei pazienti in coma o nelle demenze di grado avanzato), **la regola generale vuole che la *capacità* dei malati venga presunta fino a prova contraria.**

Quali sono, nella pratica clinica, le situazioni che debbono indurre il medico a chiedersi se il paziente è veramente capace ed eventualmente a procedere ad una valutazione formale della sua capacità?



## Valutare la capacità: principi generali (sec. Grisso e Applebaum, 1998)

A. Il primo punto è che per definizione l'incapacità è correlata con uno stato mentale alterato ma non si identifica con esso. Ciò significa che la semplice diagnosi di malattia mentale o di demenza non comporta di per sé una affermazione di incapacità (come in realtà si pensava in passato). Numerosi studi clinici hanno confermato infatti che anche in malati con psicosi acuta ricoverati in reparto psichiatrico una percentuale dell'ordine del 50% è in grado di dare il proprio consenso informato al trattamento. In altri termini, la malattia mentale (così come la demenza) rappresentano fattori di rischio per l'incapacità, ma non la comportano inevitabilmente.

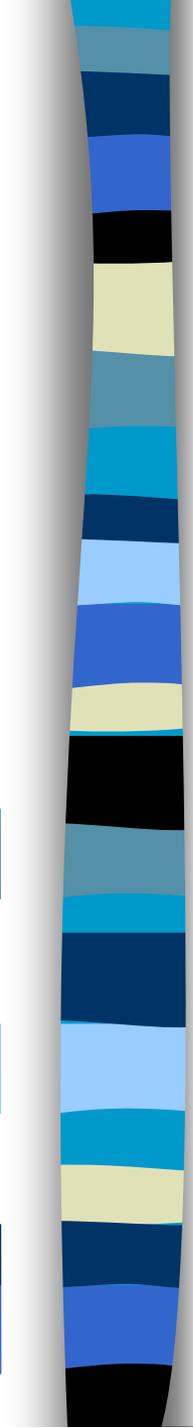
Grisso T and Appelbaum P *Assessing competence to consent to treatment* Oxford University Press, New York 1998

# Valutare la capacità: principi

B. L'incapacità si correla con uno o più **deficit cognitivi**; nello schema di Grisso e Appelbaum le **abilità cognitive** rilevanti sono quattro:

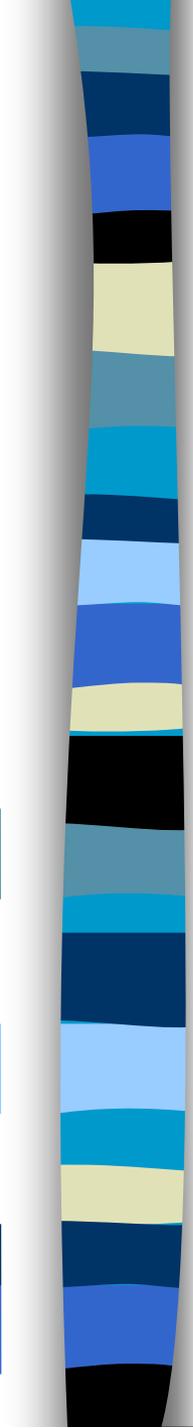
- la comprensione (**understanding**),
- l'apprezzamento o valutazione, capacità di dare un giusto peso alla situazione (**appreciation**)
- la capacità di ragionare (**reasoning**)
- la capacità di esprimere una scelta (**expressing a choice**).

Sull'analisi di questi domini si basa il MacArthur Competence Assessment Tool-Treatment (MacCAT-T), che è lo strumento di valutazione più diffuso negli USA.



# Valutare la capacità: principi

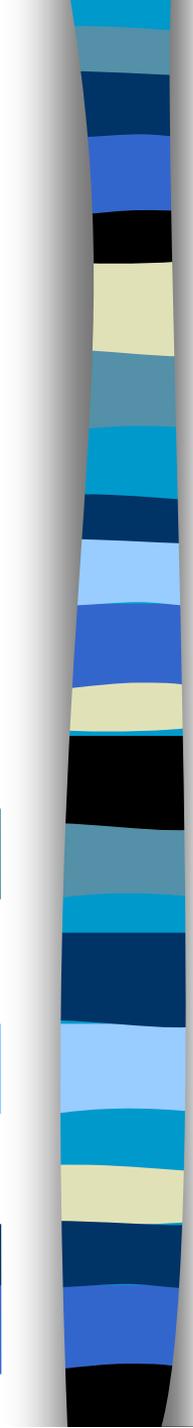
C. L'incapacità *dipende dalle richieste della situazione in cui il paziente si trova*. Mentre in passato si tendeva a considerare l'incapacità come una caratteristica dell'individuo a prescindere dalle situazioni, oggi si considera la capacità sempre come relativa al compito che la persona ha di fronte. Un semplice esempio: una persona può non essere più in grado di gestire il suo conto corrente o di navigare in Internet, ma continuare ad essere capace di dare il proprio consenso ad un trattamento medico. Sempre nell'ambito del consenso al trattamento, una persona può essere capace di dare il proprio consenso a trattamenti relativamente non problematici, ma non di darlo in caso di alternative complesse e di diversi profili di rischio/beneficio.



# Valutare la capacità: principi

D. L'incapacità va intesa anche rispetto alle *conseguenze della decisione*. Relativamente al problema del consenso alle cure, ciò significa che una decisione in favore di un trattamento con un profilo di alto rischio e basso beneficio richiede un livello di capacità superiore rispetto ad una decisione per un trattamento con basso rischio e alto beneficio. Si tratta del cosiddetto *sliding scale approach* che in realtà non è da tutti accettato. Infatti secondo alcuni studiosi, questo principio tende a ridurre l'autonomia del paziente.

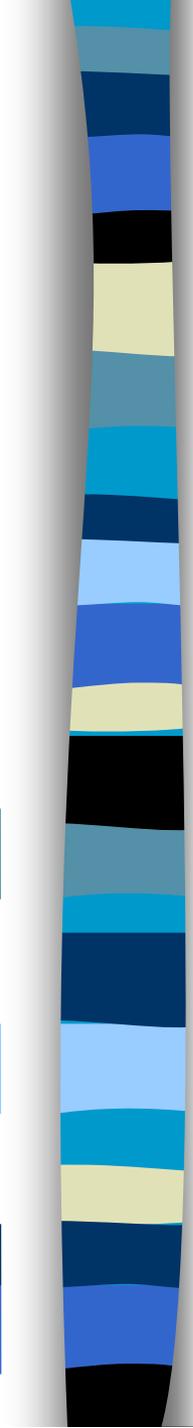
E. Infine *la capacità può cambiare*, sia in tempi lunghi che – talora – in tempi brevi o brevissimi.



# Valutare la capacità: principi

Un'obiezione che può essere mossa a questa impostazione *è che essa è strettamente limitata all'aspetto cognitivo della decisione.*

Alcuni studiosi sottolineano che nel processo decisionale intervengono in modo importante fattori di ordine emozionale e sociale. Tuttavia sembra difficile, al momento attuale, pensare ad una "misurazione" di queste altre componenti.



# Neuropsicologia della capacità decisionale

La abilità cognitive studiate nel MacCAT-T sono in genere compromesse nella più comune forma di demenza, la malattia di Alzheimer, che interessa primariamente la corteccia temporale mesiale e le aree associative temporo-parietali.

Tuttavia esistono altre forme di demenza, in primo luogo le *demenze frontotemporali*, in cui il danno prevale nelle regioni anteriori e può compromettere marcatamente le *regioni prefrontali ventromediali* di cui oggi è nota la grande importanza nei meccanismi della decisione.

# Giudizi sociali ed emozioni: il ruolo della corteccia orbitofrontale

La corteccia orbitofrontale: interpreta situazioni socialmente complesse nel contesto di scelte personali che inducono emozioni

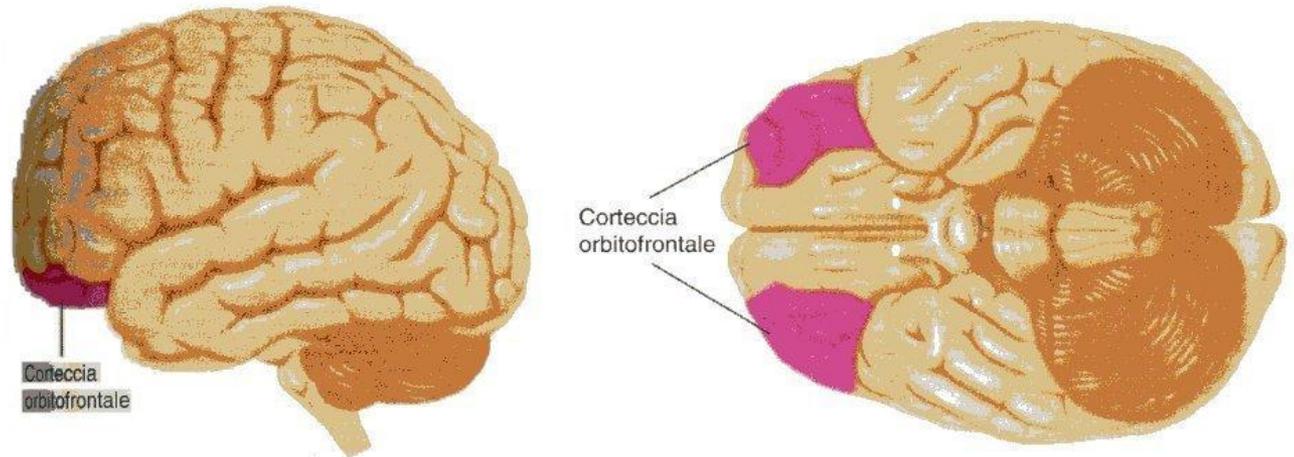
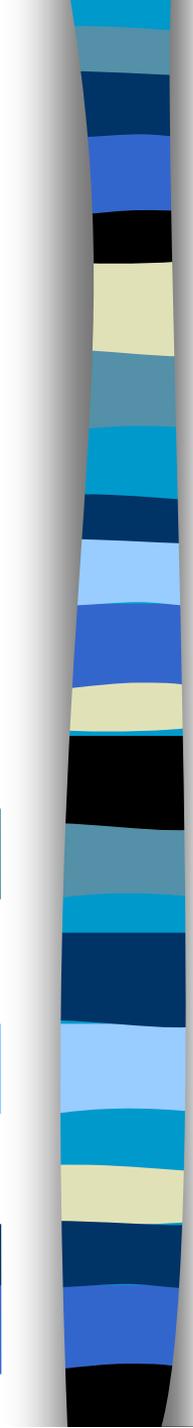


FIGURA 10.4

la corteccia orbitofrontale.

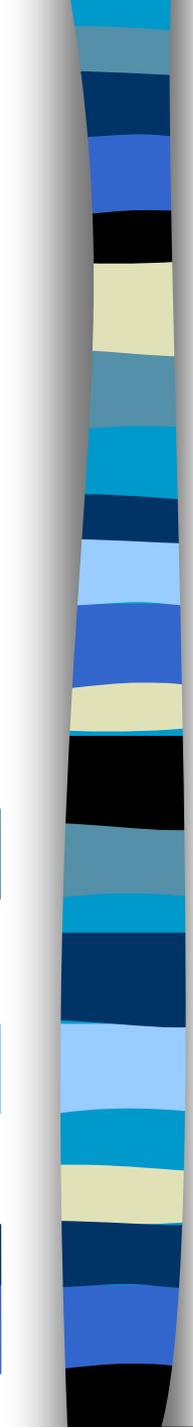


# Neuropsicologia della capacità decisionale

Queste aree infatti sono cruciali per tutta una serie di aspetti del processo decisionale come:

- il rapporto fra la decisione da prendere e i valori di riferimento
- l'atteggiamento nei confronti dell'assunzione di rischi
- il bilanciamento fra risultati immediati e risultati a lungo termine.

Allo stato attuale l'esplorazione di questi aspetti è abbastanza avanzata nei laboratori di neuropsicologia, ma non ha a tutt'oggi prodotto test utilizzabili nella pratica clinica.



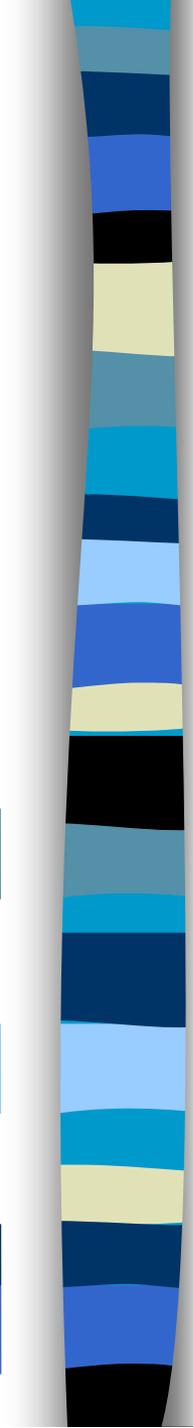
# Dati di letteratura sulla capacità

Che cosa dimostrano i dati di letteratura sulla **capacità nella malattia di Alzheimer?**

In maniera generale si può dire che **esiste un debole rapporto tra capacità e il livello cognitivo globale, misurato ad esempio con il MMSE**. Sembra esistere parimenti un rapporto con alcuni deficit neuropsicologici (in particolare della memoria semantica e delle funzioni esecutive). Tuttavia – specie nella fascia intermedia di demenza moderata (MMSE 12-19) – non è prevedibile nel singolo caso se un paziente sia capace o non.

Marson D *Assessing the competency of patients with Alzheimer's disease under different legal standards* Arch neurol 1995;52:949-954

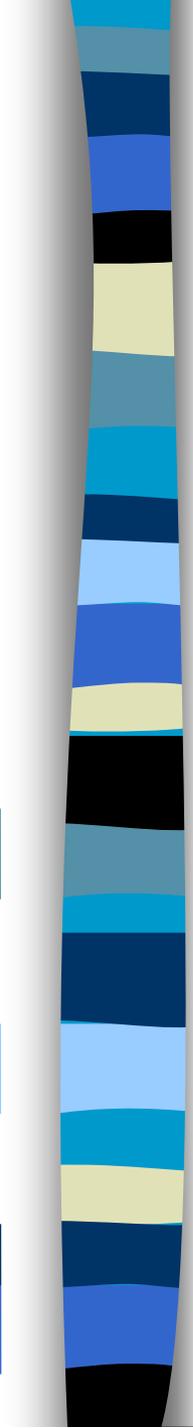
Karlawish JHT, Casarett DJ, James BD, Xie SX and Kim SYK *The ability of persons with Alzheimer's disease(AD) to make a decision about taking an AD treatment* Neurology 2005;64:1514-1519



# Dati di letteratura sulla capacità

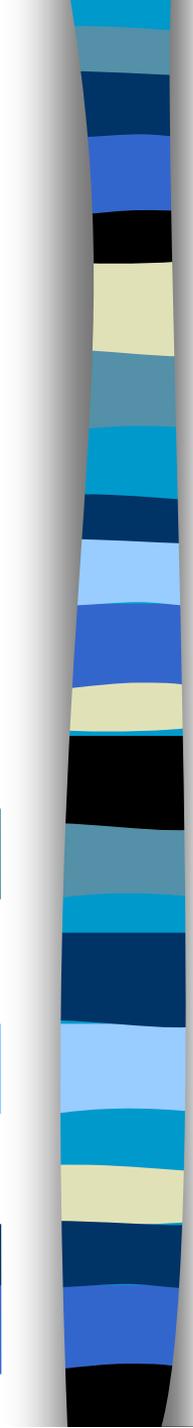
Un problema importante emerge dagli studi disponibili: vi sono ampie discrepanze fra i giudizi degli esperti (basati su un'intervista informale) sui singoli casi. Inoltre uno studio empirico recente sembra dimostrare che i concetti di consapevolezza (di malattia) e di capacità – pur essendo diversi fra loro – sono tra loro correlati e questa correlazione probabilmente non è di tipo causale, ma almeno in parte di tipo concettuale: in certo modo la capacità di agire è possibile solo in presenza di un certo grado di consapevolezza (così come lo è la *compliance* o aderenza al trattamento).

Cairns R et al *Prevalence and predictors of mental incapacity in psychiatric patients*  
Br J Psychiatry 2005;187:379-385



# Quale gold standard?

Il problema più difficile della ricerca sulla capacità è la **mancanza di un gold standard** o meglio il fatto che questo standard è tuttora identificato con il parere di un esperto (e ciò malgrado la marcata variabilità dei pareri di cui abbiamo parlato). **Probabilmente questa variabilità non è del tutto eliminabile e d'altro canto è poco verosimile che un qualsiasi test possa sostituire completamente il giudizio clinico dell'esperto.** Il ruolo anche futuro dei test di capacità come il MacCAT-T sembra essere piuttosto quello di fungere da aiuto al clinico esperto in modo da ridurre la variabilità di giudizio.

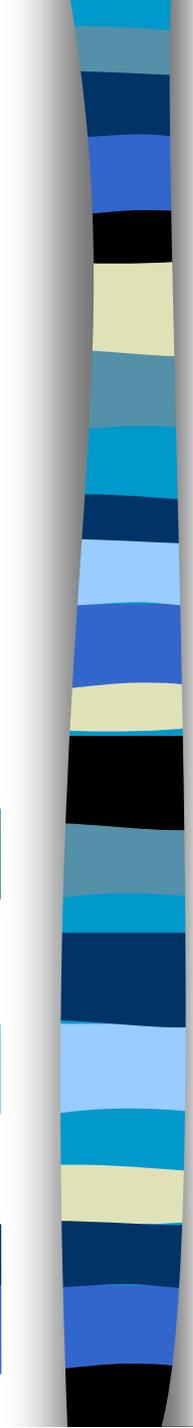


# Stato della ricerca sulla capacità

Ad oggi la ricerca si è concentrata principalmente sulla capacità di dare il consenso alle cure proposte e si è basata su strumenti costituiti da **interviste più o meno strutturate**, come il CCTI di Marson e il MacCAT-T .

Entrambi questi strumenti si basano sulla valutazione della capacità a partire da **vignettes (scenari clinici) ipotetiche**. In proposito però una difficoltà segnalata in letteratura è la diversa prestazione che i pazienti hanno davanti a una situazione ipotetica (lo scenario) e una situazione reale: è dimostrato che i malati “funzionano” meglio nella situazione reale che in quella ipotetica.

Nella pratica clinica americana odierna lo strumento più diffuso è il **MacCAT-T**: un’ intervista semistrutturata che esplora i quattro domini già descritti. Questo strumento viene impiegato in clinica, cioè davanti a situazioni reali, specialmente in ambito psichiatrico.

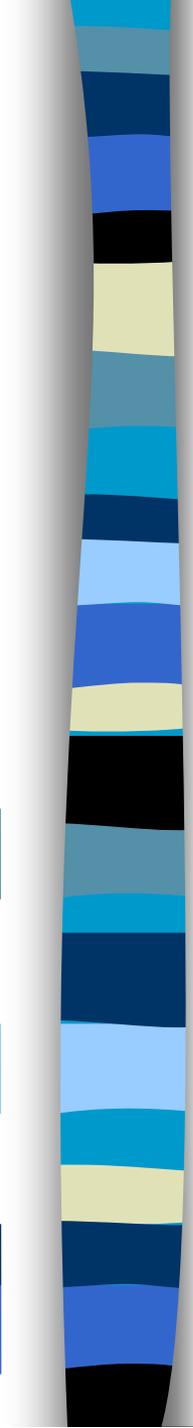


# Un' applicazione: la capacità di votare

Abbiamo cercato di valutare la capacità di voto, ricorrendo ad uno strumento atto ad indagare questa capacità (il **Competence Assessment Tool for Voting, CAT-V, Appelbaum**), applicandolo ad una popolazione di malati di Alzheimer ricoverati presso il nostro Centro.

Il CAT-V è stato tradotto e modificato; si tratta di un' intervista strutturata che dà luogo a un punteggio numerico per ogni ambito esplorato. Vengono valutati gli aspetti seguenti:

- la comprensione della natura del voto
- la comprensione dell' effetto del voto
- la capacità di scelta
- il ragionamento comparativo e il ragionamento sulle conseguenze del proprio voto.

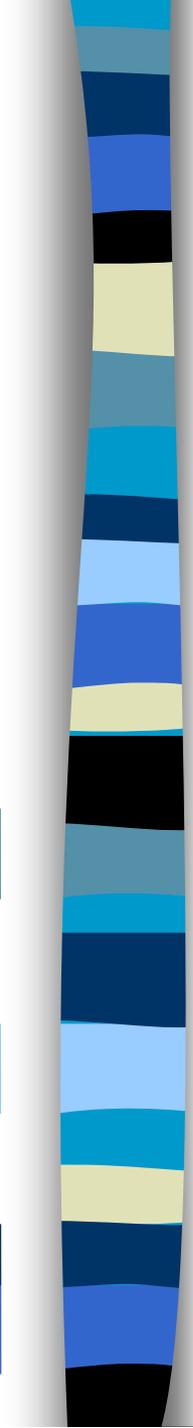


# Un esempio: la capacità di votare

La comprensione della natura e dell'effetto del voto dà luogo a un punteggio compreso tra 0 (risposta sbagliata) e 4 (risposta articolata).

La capacità di scelta dà luogo a un punteggio compreso tra 0 e 2.

La capacità di ragionamento a un punteggio compreso tra 0 e 4.



# Un esempio: la capacità di votare

Sono stati inclusi pazienti affetti da malattia di Alzheimer probabile secondo i criteri NINCDS-ADRDA e DSM IV con Mini Mental State Examination maggiore di 10/30.

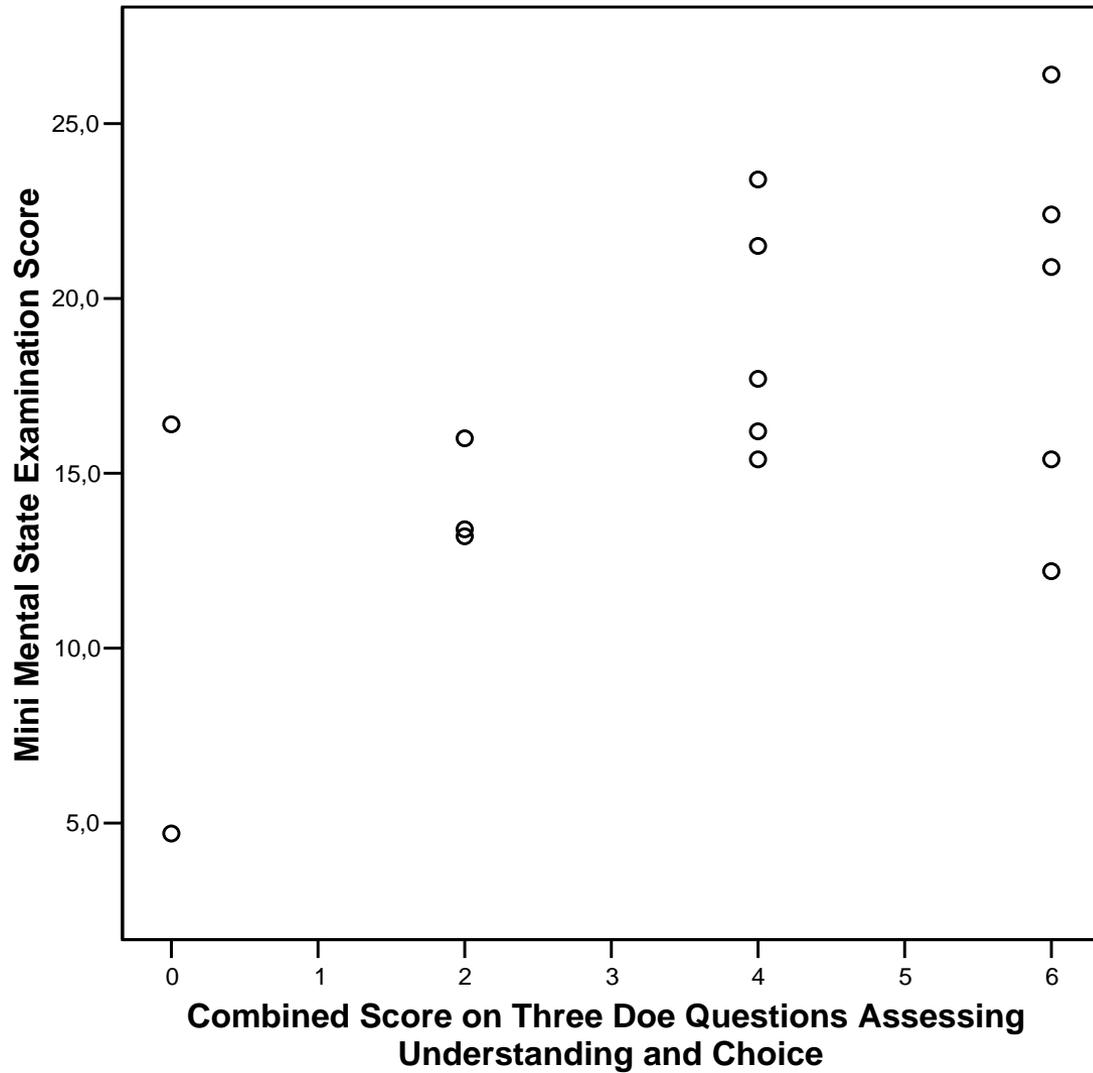
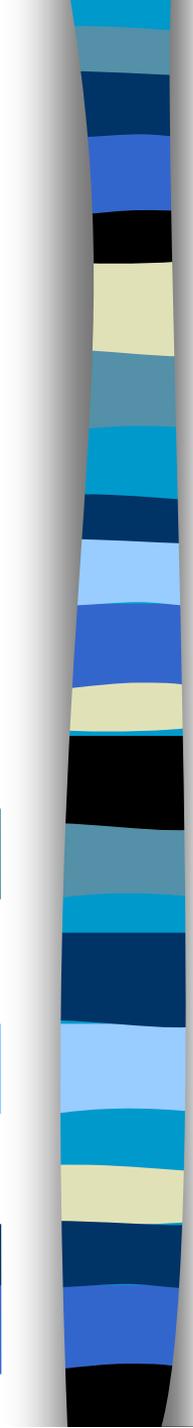
Sono state eseguite statistiche descrittive sull'età, durata della malattia e punteggio al MMSE. E' stata, poi, calcolata l'Inter-Rater e la Test-Retest reliability nonché la regressione lineare per correlare il punteggio al test con il punteggio al MMSE e il punteggio ai singoli test.

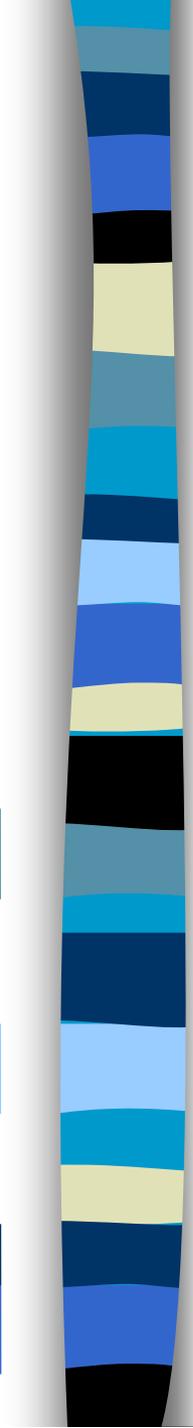
# Un esempio: la capacità di votare

## Risultati:

Sono stati inclusi 28 pazienti (7 maschi e 21 femmine), con età media di 80.7 (D.S.=5.53), punteggio al MMSE medio di 18.73 (D.S.=4.6), durata della malattia media di 3.4 anni (D.S. 1.7).

In mancanza di uno *standard legale italiano* cui riferirsi, abbiamo adottato, come nel lavoro originale di Appelbaum, lo standard proposto dal Tribunale dello Stato del Maine (sentenza *Doe v Rowe*). Si tratta di uno standard “poco esigente”, che tiene conto solo dei punteggi ai test di comprensione e di scelta. In base ad esso sono giudicati capaci i **pazienti che ottengono un punteggio pieno (=6) ai due test di comprensione e a quello di scelta. Nel nostro gruppo sono stati 9/28; di essi 3 ottengono il punteggio 4 al test di ragionamento.**





# Un esempio: la capacità di votare

## Conclusioni e Discussione

Il test è risultato fattibile anche in soggetti con malattia di Alzheimer moderata-severa. E' affidabile e ripetibile. Anche se non si può stabilire un chiaro *cut-off*, si può affermare che sicuramente la capacità di comprensione e scelta è conservata per punteggi di 6, perdita per punteggi di 0, mentre vi sono incertezze per i livelli da 1 a 5. Un discorso analogo si può fare per il ragionamento. L' utilità fondamentale del test potrebbe quello di fungere come strumento rapido di screening, per esempio degli ospiti delle RSA in occasione di un voto.