

Una dura lezione per la ricerca

Poco più di un anno fa, il 15 giugno 2001, il *New York Times* riportava un comunicato della Johns Hopkins University sulla morte di una giovane tecnica di laboratorio, Ellen Roche, che aveva accettato di partecipare a una ricerca di base sull'asma, finanziata con fondi pubblici.

Lo studio, inquadrabile come *challenge experiment*, valutato e approvato dal Comitato etico, si prefiggeva di verificare l'ipotesi secondo la quale sia i soggetti normali sia gli asmatici reagiscono agli stimoli irritanti in modo analogo, con una costrizione bronchiolare, e che, mentre i soggetti normali sono in grado di antagonizzare tale effetto grazie a una inspirazione profonda, ciò non è possibile agli asmatici.

I ricercatori erano interessati a studiare il meccanismo neurale alla base di questo comportamento che era già stato oggetto di verifica da parte di un componente del gruppo, Alkis Togias, professore associato di immunologia clinica.

Il protocollo sperimentale prevedeva che, nella prima fase, due gruppi di soggetti (asmatici e no) inalassero metacolina, agonista colinergico che induce broncocostrizione di grado nettamente più spiccato negli asmatici, inspirando profondamente o meno prima dell'inalazione. Nella seconda fase, alla sesta visita, veniva somministrato per via inalatoria esametonio, bloccante dei gangli simpatici e parasimpatici. Ci si attendeva una rimozione del meccanismo protettivo sulla pervietà bronchiale indotto dall'inspirazione profonda.

L'esametonio, utilizzato fino agli anni cinquanta come anti ipertensivo, è stato tolto dal commercio negli anni settanta. Con il suo impiego, infatti, erano stati segnalati rari casi di bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa e di sindrome da distress respiratorio acuto (Ards).

Dopo 24 ore dall'inalazione di esametonio, Ellen Roche cominciò ad accusare dispnea e tosse secca. Successivamente, per la comparsa di febbre e di addensamenti polmonari, fu ricoverata. Le sue condizioni cliniche peggiorarono rapidamente e, a distanza di un mese dall'inizio della sperimentazione, morì per insufficienza renale e respiratoria.

Un aspetto ulteriormente inquietante è costituito dal fatto che Ellen Roche era una volontaria sana, che aveva partecipato allo studio ricevendo solo un compenso simbolico di 365 dollari. Si trattava di un *baseline test* e non di un trial terapeutico, da cui, qualora fosse stata malata, avrebbe ipoteticamente potuto trarre un qualche beneficio clinico.

L'accaduto ha immediatamente provocato una serie di reazioni sia nelle istituzioni sia nella stampa scientifica nazionale e internazionale. L'*Office for Human Research Protection* ha sospeso alla John Hopkins University ogni ricerca che coinvolga esseri umani e ogni finanziamento collegato (nel 2000 erano stati stanziati 310 milioni di dollari), perché il suo Comitato etico non aveva preso le opportune precauzioni per la protezione dei soggetti sottoposti alla sperimentazione.

Tre diverse commissioni di indagine hanno esaminato i fatti e i comportamenti. Le loro conclusioni, si possono così sintetizzare:

- è stato errato l'impiego dell'esametonio senza il preventivo assenso della FDA (richiesta omes-

sa perché avrebbe allungato i tempi dello studio di 1-2 anni, con un costo aggiuntivo di 1-1,5 milioni di dollari);

- è stato errato il comportamento del Comitato etico della Johns Hopkins, che non ha approfondito la necessità di maggiori prove scientifiche a conforto di quanto affermato dal ricercatore;
- è stato errato il non aver fornito un'informazione completa ed esauriente per ottenere il consenso: si era solo ipotizzata l'eventualità di dispnea, oppressione toracica, respiro sibilante, non di pneumopatie potenzialmente fatali.

La John Hopkins University ha riconosciuto la propria responsabilità per l'accaduto, considerando il decesso come diretta conseguenza di un errore attribuibile al ricercatore e al Comitato etico.

In questa incresciosa vicenda si possono cogliere alcuni aspetti degni di riflessione.

1. Accertamento dei fatti e delle responsabilità.

Va innanzitutto sottolineata la rapidità con cui si è giunti al chiarimento di quanto era accaduto e all'identificazione e successiva ammissione delle responsabilità; il tutto in tempi e modi per noi inconsueti.

2. Efficacia dei controlli.

È di fondamentale importanza perfezionare l'efficacia dei controlli da parte delle strutture che sovrintendono agli aspetti bioetici nel settore della ricerca sperimentale. Quanto accaduto dimostra, infatti, che la possibilità di incorrere in un errore è sempre dietro l'angolo e che questo può avvenire anche nelle istituzioni più prestigiose, che detengono la *leadership* della ricerca a livello mondiale. I controlli non sono veramente mai troppi.

3. Missione del ricercatore.

Ogni medico, nella conduzione di una sperimentazione clinica, è tenuto a limitare il più possibile gli inconvenienti ai soggetti che partecipano allo studio. Tuttavia, in ogni sperimentazione, anche ponendo una particolare attenzione alla salvaguardia della persona, sarà inevitabile sottoporla a rischi, che spesso potranno essere valutati preventivamente, ma a volte saranno imponderabili e imprevedibili. Il ricercatore deve tendere al raggiungimento di un punto di equilibrio fra l'esigenza di favorire il progresso in medicina e quella di garantire il rispetto del soggetto che partecipa allo studio, mettendo sì in atto tutto quanto possibile per evitargli effetti negativi, ma anche informandolo dettagliatamente degli eventuali benefici e, non marginalmente, di tutti i potenziali rischi connessi, senza sottacere quelli più rilevanti, pur se remoti e improbabili. Ciò è espressamente previsto dalle procedure per ottenere il consenso informato (Direttiva CEE 91/95 dedicata alla *Good Clinical Practice*).

ALBERTO CAVALLI

Primario di pneumologia
Azienda ospedaliera
S. Orsola-Malpighi,
Bologna

acavalli@orsola-malpi
ghi.med.unibo.it

La morte di Ellen Roche ha costretto la Johns Hopkins University a rivedere non solo i protocolli di ricerca delle sperimentazioni che coinvolgono esseri umani, ma l'iter stesso della loro messa a punto. Ciò comporta un radicale «cambiamento culturale». Un ampio resoconto è disponibile nel numero di febbraio 2002 del Johns Hopkins Magazine (<http://www.jhu.edu/~jhumag/0202web/trials.html>).