

Punti di vista a confronto per la V revisione della Dichiarazione di Helsinki

Francesco ROSMINI

*Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Riassunto. - L'orrore dei crimini scientifici commessi da medici e scienziati durante il nazismo indusse la World Medical Association (WMA), nel 1964, a stabilire con la Dichiarazione di Helsinki i principi etici per la ricerca medica su esseri umani. Il documento fu successivamente più volte modificato in considerazione degli sviluppi scientifici degli ultimi decenni. Nell'ottobre del 2000 a Edimburgo è stata approvata l'ultima revisione, la quinta. La sua preparazione è durata tre anni e ha comportato un confronto indubbiamente acceso, ma anche proficuo, tra chi sostiene che i principi etici debbano essere seguiti anche a costo di ostacolare il progresso scientifico e chi ritiene che debbano prevalere atteggiamenti maggiormente articolati. A un anno e mezzo di distanza, la vittoria del partito più intransigente, il cui principale effetto è stato il mantenimento della norma che prevede la massima restrizione dell'utilizzo del placebo, è stata ridimensionata da una interpretazione più permissiva della WMA, in attesa della prossima revisione prevista per quest'anno.

Parole chiave: Dichiarazione di Helsinki, etica, normativa, sperimentazione clinica, placebo.

Summary (*Points of view in comparison for the 5th revision of the Declaration of Helsinki*). - The horror for the scientific crimes of the nazi period led the World Medical Association (WMA), in 1964, to settle by the Helsinki declaration, an ethical code for the medical research on human beings. The code was successively modified in order to account for the developments of the medical science in the past decades. In October 2000, the last revision, the 5th one, has been approved in Edinburgh. Its preparation lasted three years and entailed a passionate, but also profitable dispute between who believes that ethical principles must be followed even though they can hamper the scientific progress, and who thinks that more articulate evaluations should prevail. The initial victory of the more intransigent party resulted in the maintenance of the norm which entails the greatest restriction in using placebo, but, after one year and half, it was partially reshaped by a more permissive interpretation of the same WMA, while waiting for a new revision that is scheduled for this year.

Key words: Declaration of Helsinki, ethics, normative, clinical trial, placebo.

Premessa

La Dichiarazione di Helsinki è considerata il documento di riferimento per la tutela dei soggetti umani coinvolti nella ricerca clinica.

Promulgata dall'Assemblea generale della World Medical Association (WMA), l'istituzione internazionale a cui sono affiliate attualmente le associazioni mediche di 73 nazioni, è ispirata al Codice di Norimberga [1], costituito da 10 norme etiche per la sperimentazione umana, inserite nella sentenza del Tribunale che nell'agosto del 1947 condannò, per ricerche criminali, 15 medici e scienziati della Germania nazista [2].

I giudici però non avevano considerato ricerche condotte a scopo terapeutico e l'aver introdotto il principio del consenso informato implicava soggetti in studio adulti e competenti, ossia in grado di approvare del tutto consapevolmente i modi e gli obiettivi della

ricerca a cui partecipavano. La Dichiarazione di Helsinki, nacque quindi dalla necessità di definire norme riguardanti la ricerca anche per soggetti malati, immaturi o non competenti.

Essa, a differenza del Codice di Norimberga, è stata emendata più volte. Se ad Helsinki, nel 1964, lo scopo fu di proteggere i soggetti in studio, la seconda versione, preparata a Tokio nel 1975, cercò di garantire anche la qualità della ricerca clinica, stabilendo la valutazione dei progetti da parte di comitati indipendenti. Le successive tre revisioni (Venezia, 1983; Hong Kong, 1989; Somerset West, 1996), pur mantenendo inalterati i principi etici fondamentali, furono necessarie per rispecchiare l'ampliamento della biomedicina a nuove scienze come l'Epidemiologia e la Biologia molecolare [3].

Dopo la Dichiarazione di Helsinki, altri documenti hanno fornito normative etiche per la ricerca biomedica. Nel *Belmont Report*, promosso dal Congresso degli Stati

Uniti nel 1974, non prevale più l'aspetto deontologico. Il principio di beneficenza (o beneficenza), ovvero l'obbligo di operare per il bene dei soggetti di ricerca, viene bilanciato dal principio di rispetto dell'autonomia del soggetto e dal principio di giustizia distributiva di oneri e benefici per le comunità [4].

Le successive *International ethical guidelines for research involving human subjects*, avviate su iniziativa del Council for International Organizations of Medical Sciences e della World Health Organization (WHO) nel 1976, si ispirano ad entrambi i documenti. In un preambolo, dove vengono riaffermati i principi del *Belmont Report*, e 15 punti, dove sono richiamate le affermazioni salienti della Dichiarazione di Helsinki, esse stabiliscono gli standard etici a cui si deve conformare la ricerca, in particolare quella internazionale, allo scopo di tutelare le popolazioni più vulnerabili [5].

Nell'ottobre del 2000 a Edimburgo è stata approvata l'ultima revisione della Dichiarazione di Helsinki, la quinta [6]. La sua preparazione ha comportato un confronto indubbiamente acceso, ma anche proficuo, tra chi sostiene che i principi etici debbano essere seguiti anche a costo di ostacolare il progresso scientifico e chi ritiene che debbano prevalere valutazioni maggiormente sfumate. Questo articolo ha lo scopo di analizzare i termini del dibattito e di descrivere le fasi del passaggio dalla IV alla V revisione che hanno riguardato in particolare l'eticità dell'uso del placebo nelle sperimentazioni cliniche.

Prima della revisione di Edimburgo

Le cause prossime dell'ultima revisione sono state originate dai seguenti avvenimenti.

Nel 1994, i risultati di una sperimentazione clinica dimostrano l'efficacia di un trattamento antiretrovirale, il protocollo ACTG 076, nel ridurre il rischio di trasmissione perinatale dell'HIV [7].

Negli anni successivi vengono iniziate delle sperimentazioni con trattamenti antiretrovirali, semplificati, maggiormente alla portata economica, culturale e pratica dei paesi poveri, gravati dal più alto carico dei circa trecentomila casi annui di trasmissione di HIV da madre a figlio nel mondo [8]. In contrasto a quanto prescritto dall'art. II.3 della Dichiarazione di Helsinki (IV revisione, anche di seguito dove non specificato) [1] ai soggetti malati dei gruppi di controllo è somministrato un placebo al posto della terapia antiretrovirale standard in uso nei paesi ricchi.

Nel 1997 compare sul *New England Journal of Medicine* [9] un articolo che mette in questione l'eticità di tali sperimentazioni sulla base della Dichiarazione di Helsinki, sostenuto da un editoriale estremamente duro dello stesso Journal [10]. La controversia, comunque,

già da alcuni mesi è arrivata all'attenzione dell'opinione pubblica statunitense [11], anche per i toni infuocati di Peter Lurie, un medico ricercatore, portavoce di una potente associazione di consumatori, che accusa rispettabili istituzioni internazionali come la WHO, federali come i *Centers for Disease Control and Prevention* e il *National Institutes of Health* e quotati centri accademici, come la *Johns Hopkins School of Public Health*, di essere coinvolti in sperimentazioni degne del famigerato studio di *Tuskegee*, bloccato nel 1972 come non etico, per non aver proposto la terapia antibiotica ai partecipanti affetti da sifilide allo scopo di non turbare il decorso della malattia [12]. Tuttavia una commissione del *Department of Health and Human Service* arriva alla conclusione che le sperimentazioni in corso nei paesi poveri sono scientificamente meritorie ed eticamente giustificate [8].

All'assemblea generale della WMA, la delegazione dell'*American Medical Association* propone una bozza di revisione della Dichiarazione di Helsinki. Le modifiche al testo sono considerate da molti partecipanti come un tentativo di allentare le obbligazioni etiche del documento e porta a discordie irrisolvibili che inducono a rimandare ogni decisione [13].

Viene istituita una commissione etica che impiegherà tre anni per portare a termine la quinta revisione. Un anno prima della sua approvazione, il *New England Journal of Medicine* mette a confronto gli argomenti contrari e a favore di una sostanziale revisione della Dichiarazione, pubblicando due articoli che riassumono i punti di vista dei due partiti: quello di Troyen M. Brennan di orientamento conservatore [14] e quello di Robert J. Levine, riformista [15].

Conservatori e riformisti a confronto. Argomenti etici e politici

Brennan individua nell'etica della ricerca una componente utilitaristica, maggiormente attenta ai benefici ottenibili col progresso delle conoscenze, e una componente deontologica che dà preminenza ai diritti dei soggetti umani in studio. Esse sarebbero entrate in conflitto a causa della internazionalizzazione e globalizzazione della ricerca. Se nel mondo occidentale la ricerca scientifica può unire il pieno rispetto dei soggetti studiati all'efficienza metodologica, la sua esportazione nei paesi poveri sarebbe occasione involontaria o scusa per una rottura di tale equilibrio.

In quei paesi scarsità di risorse e atteggiamenti culturali diversi rendono gli strumenti di controllo dell'eticità della ricerca più formali che sostanziali e limitano l'accesso delle popolazioni alle cure sanitarie, riducendo di fatto la loro domanda di salute. L'etica utilitaristica vede in questo stato di cose una possibilità per semplificare i protocolli di ricerca allo scopo di

rendere più rapido il progresso scientifico e umano. Esiste, però, il rischio che l'industria ci veda soprattutto l'occasione per abbattere i costi di una ricerca altrimenti più dispendiosa se svolta nel mondo occidentale.

Secondo Brennan, bisogna difendersi dall'invasione dell'utilitarismo non solo nel caso di evidente sfruttamento dei poveri. Il progresso della scienza ed il bene della comunità non sono motivi sufficienti per rendere maggiormente elastici i principi della Dichiarazione di Helsinki.

Di fronte al dibattito sulla liceità di somministrazione del placebo nei paesi poveri quando il *miglior standard terapeutico* non è raggiungibile, egli ammette che è difficile in alcune situazioni rispettare i dettami della Dichiarazione, ma, dato che *"i casi problematici non fanno una buona legge"*, tali situazioni non debbano essere considerate nella nuova revisione.

Mentre l'argomento principale per Brennan è l'opportunità politica della Dichiarazione di Helsinki e solo secondariamente il suo valore intrinseco, per il contendente Levine l'approccio è opposto. Inizia sostenendo che la Dichiarazione è sbagliata perché la distinzione che fa tra ricerca terapeutica e non terapeutica lascia fuori gli studi non terapeutici su malati, ed è fonte di ambiguità. Ad esempio non spiega se un gruppo trattato con placebo stia partecipando o meno ad una ricerca terapeutica. La Dichiarazione è anche inattuale in quanto la sua struttura, ancorata al paternalismo medico degli anni '50, non è più riconducibile al pensiero etico contemporaneo. È poi inadeguata, in quanto pensata più per l'uso compassionevole di nuove terapie che per la sperimentazione scientifica. Il risultato è che molti comitati etici e riviste scientifiche non seguono più le sue prescrizioni, riferendosi ad altri documenti che corrispondono meglio alla complessità del mondo contemporaneo.

Riguardo al problema del placebo, nota che la Dichiarazione affermando che: *"dovrebbero essere assicurati i migliori metodi diagnostici e terapeutici a tutti i pazienti, inclusi quelli del gruppo di controllo"*, blocca, se presa alla lettera, la verifica dell'effetto di nuovi trattamenti rispetto a quelli già provati, e porta in molti casi ad una inutile riduzione dell'efficienza della ricerca e ad un conseguente spreco di risorse, notoriamente limitate. È perciò del tutto lecito proporre un placebo se la rinuncia del paziente ad un trattamento efficace causa eventi avversi solo sintomatici, e rapidamente reversibili, oppure un rischio remoto di un danno permanente, ulteriormente minimizzato dallo speciale monitoraggio richiesto allo studio.

Placebo o trattamenti inferiori alla migliore terapia provata sono, inoltre, giustificati nei paesi poveri per ricerche riguardanti specifici problemi locali, quando la migliore terapia provata non è ragionevolmente conseguibile o economicamente sostenibile. Propone quindi che la Dichiarazione sia ampiamente modificata.

Pro e contro la revisione. Aspetti scientifici

Mentre nei paesi poveri è l'indisponibilità della migliore terapia provata a giustificare le sperimentazioni con placebo, nei paesi ricchi è la prassi di una parte del mondo della ricerca farmacologica, capeggiata dalla *Food and Drug Administration* (FDA). A tale proposito risultano interessanti le ragioni di Robert Temple e Susan Ellenberg della FDA [16] e quelle contrarie degli epidemiologi Kenneth Rothman e Karin Michels [17].

I primi riportano l'esistenza di un'area grigia della sperimentazione che dà risultati contrastanti. Spiegano che la variabilità nella misurazione dell'effetto di un farmaco non è dovuta solo all'imprecisione campionaria, ma anche a limitata efficacia, insufficiente aderenza dei pazienti alle terapie in studio, necessità di terapie concomitanti, miglioramento spontaneo o non rispondenza alla terapia da parte di alcuni soggetti. Ragioni spesso oscure o non identificabili *a priori* impediscono così di verificare l'efficacia non solo di un farmaco rispetto ad un altro, ma anche rispetto al placebo. Ciò è vero per almeno un quarto delle sperimentazioni di buona qualità sugli antidepressivi e per altre classi di farmaci. Questi risultati sono comunque statisticamente risolutivi perché una dimostrazione di efficacia nei tre quarti delle sperimentazioni non può essere considerata casuale.

Essi sostengono che, dimostrare l'equivalenza di un trattamento con un altro ad efficacia variabile da sperimentazione a sperimentazione non è conclusivo, e che l'unica alternativa soddisfacente a questo tipo di sperimentazioni, definite a bassa *assay sensitivity*, consiste nel confronto con un placebo. All'obiezione che sia di scarso valore scientifico eseguire sperimentazioni con placebo per sviluppare altri farmaci ad effetto limitato, ribattono che l'efficacia è solo uno degli aspetti di un trattamento. Può anche essere utile avere diversificazioni legate al meccanismo d'azione, agli effetti collaterali, alla via di somministrazione, all'interazione con altri farmaci, al costo.

Concludono che se la rinuncia consapevole alla terapia dei soggetti di controllo comporta solo disturbi sintomatici o un rischio minimo di danno permanente, è giustificato richiedere la verifica della superiorità clinica del nuovo farmaco rispetto al placebo, anche perché la sperimentazione risulta più efficiente, ossia meno costosa. Ritengono che la Dichiarazione di Helsinki dovrebbe tener conto di queste necessità.

In opposizione, Kenneth Rothmann e Karin Michels sostengono che non bisogna confondere procedure fondamentali per la validità della sperimentazione come: l'allocazione casuale dei trattamenti e la valutazione dell'effetto *in cieco*, ossia senza sapere a quale trattamento è stato sottoposto il soggetto, con l'uso del placebo. Ammettono solo che il placebo, comportando

la verifica di una differenza più ampia dell'effetto, consente, a parità di altre condizioni, di limitare il numero dei soggetti in studio. Il placebo, ossia una sostanza farmacologicamente inattiva, non è poi una base di confronto così stabile e affidabile, come si potrebbe credere. Esso ha comunque un effetto che può variare con le condizioni di trattamento e con la psicologia del soggetto.

Rifiutano che l'indeterminatezza dei risultati sia dovuta ad una serie di ragioni inestricabili, sottintendendo l'assunzione esplicitata da Marcia Angel che sperimentazioni simili su popolazioni diverse devono di norma portare alle stesse conclusioni, possibili eccezioni devono essere documentate e giustificate *a priori* [10]. Ritengono che le incertezze legate alla bassa *assay sensitivity* siano frutto delle normative della FDA che si limitano a richiedere la significatività statistica, e non una stima stabile dell'efficacia.

Per loro il quesito clinicamente pertinente riguarda l'efficacia relativa di un nuovo farmaco rispetto a quello in uso, e non rispetto a niente. Il fatto che ciò comporti un aumento di difficoltà per la ricerca non deve essere considerato nella Dichiarazione di Helsinki, perché il bene dei soggetti in studio viene prima.

Precisazioni e riflessioni

La principale questione da affrontare era stabilire se l'uso del placebo poteva essere giustificato da altre ragioni oltre all'assenza di una terapia provata di confronto. I due partiti, comunque, erano d'accordo a rinunciare al placebo, quando l'effetto di un nuovo trattamento fosse prevedibilmente più ampio rispetto al miglior trattamento già provato. In sostanza i sostenitori del placebo chiedevano la copertura etica della Dichiarazione per sperimentazioni di superiorità rispetto al miglior trattamento provato o al placebo, in alternativa a sperimentazioni di equivalenza.

Coloro che hanno dimestichezza con i metodi statistici potrebbero supporre che le sperimentazioni di equivalenza siano meno informative di quelle di superiorità. Solitamente, infatti, un test prevede che l'ipotesi dell'assenza di una stabilita differenza di effetto, come dire l'equivalenza, sia da accettare, ma *alle condizioni campionarie impiegate*. Un'affermazione che non esclude la presenza di una differenza rilevante. Nelle sperimentazioni di equivalenza l'ambiguità è risolta verificando che il trattamento sperimentale sia non inferiore a un certo *margin* di equivalenza, ossia una quota stabilita dell'effetto del trattamento di controllo [16]. Tradotto in termini campionari, con una differenza di effetto attesa tra due trattamenti inferiore al 10%, se il trattamento di controllo ha un effetto del 60%, sono necessari circa 300 soggetti per ciascun gruppo a confronto (test a una coda), mentre per un'ipotesi di

superiorità rispetto ad un trattamento placebo sono necessari solo 24 soggetti per ciascun gruppo (effetto placebo atteso pari al 10%, test a due code e parità delle altre condizioni).

Alcuni scienziati sostengono che le ragioni della scienza fanno propendere per la sperimentazione di superiorità, mentre le ragioni dell'etica per quella di equivalenza [18]. In realtà la proposta eticamente intransigente di Rothmann e Michels, seppure più difficile da realizzare, ha una prospettiva scientifica di più alto profilo, rispetto alla proposta maggiormente empirica di Temple e Ellemberg. I primi ambiscono a una valutazione scientifica del migliore trattamento tra quelli disponibili, i secondi lasciano all'acume del medico stabilire quale dei possibili trattamenti sia più utile al soggetto in cura. E' quindi questa, una situazione inusuale dove l'obiettivo di una più ampia conoscenza scientifica si associa ad un maggiore protezionismo etico.

Ellemberg e Temple sembrano provare i vantaggi scientifici inerenti alla loro posizione quando sostengono che le sperimentazioni di nuovi farmaci dovrebbero essere progettate per i soggetti sui quali non hanno effetto i farmaci già provati. Proseguono però affermando che sperimentazioni di superiorità per sottogruppi di soggetti non sono generalmente fattibili [19]. Questa rinuncia è forse facilitata dal comune sottinteso che un trattamento può essere somministrato ad una maggioranza refrattaria per il bene della minoranza sulla quale avrà effetto, sempre che ciò sia economicamente compatibile.

Il bene dei soggetti di ricerca, e delle comunità possono entrare in conflitto. Per proteggere le comunità povere e vulnerabili da interessi impropri come quelli dell'industria farmaceutica è stato stabilito il criterio di rispondenza [5], secondo cui la sperimentazione deve rispondere alle necessità e priorità sanitarie della comunità dove sarà svolta. Su tale base Levine ritiene non etico trattare un gruppo di confronto con il migliore trattamento in uso nei paesi ricchi, se la misura del suo effetto non è utile alla popolazione povera. Peraltro se anche la posizione dei singoli è eticamente rilevante, non si dovrebbe ignorare il prevedibile desiderio di ciascun individuo di ottenere dallo studio (e dal medico) la migliore terapia possibile [20], e arditamente Temple ha sostenuto che una sperimentazione che offre dei vantaggi terapeutici ai soggetti partecipanti dovrebbe essere svolta a prescindere dalla sua ricaduta sulla popolazione [21].

Benché la Dichiarazione di Helsinki aspiri a rimanere il documento di riferimento per la sperimentazione sull'uomo, difficilmente il suo aggiornamento potrebbe soddisfare ogni esigenza. Difficilmente può distinguere la ricerca in aiuto dei paesi poveri da quella basata sullo sfruttamento, salvaguardando comunque gli obblighi della deontologia medica; oppure moderare, senza negarlo, l'approccio utilitaristico nella ricerca.

La giustificata necessità di quegli scienziati che lavorano in condizioni difficili a ricevere una copertura etica può essere ottenuta con linee-guida settoriali, maggiormente articolate [13] oppure tramite interpretazioni non letterali della Dichiarazione da parte di esperti eticisti, al momento della valutazione del protocollo della ricerca [22].

La WMA dovrebbe ammettere che buone sperimentazioni potrebbero in apparenza non seguire i principi della Dichiarazione e per questo rinunciare a negare la loro pubblicazione, consentendo alla comunità scientifica e alla società di valutare se esistono ragioni e condizioni che ne giustificano l'eccezionalità o la condanna.

La V revisione della Dichiarazione di Helsinki

L'Assemblea generale della WMA ha approvato rilevanti cambiamenti e significative conferme.

Le definizioni presenti nella IV revisione, che portavano a distinguere tra ricerca terapeutica e non terapeutica, ritenute da Levine fonte di ambiguità, sono state modificate ed ora si parla di ricerca medica, distinguendo la sola ricerca terapeutica (paragrafo B e C).

La ricerca medica è stata allargata a comprendere studi basati solo su dati personali e su materiale umano identificabile. La Dichiarazione è ora diretta anche a personale di ricerca non medico; curiosamente però, non è più usato l'aggettivo "*biomedico*", particolarmente adatto a qualificare questa apertura (punto 1).

È stato incluso il principio di rispondenza con le seguenti parole: "*La ricerca medica è giustificata solamente se c'è la ragionevole probabilità che le popolazioni in cui la ricerca è svolta si trovano nella posizione di poter trarre beneficio dai risultati della ricerca*" (punto 19).

La deontologia medica è stata rafforzata. Viene confermato che: "*Nella ricerca medica su soggetti umani, considerazioni relative al benessere del soggetto umano dovrebbero avere la precedenza sugli interessi della scienza e della società*" (punto 5), e non risulta attenuata la seguente norma: "*I benefici, i rischi, il carico di inconvenienti e l'efficacia pratica di un nuovo metodo devono essere verificati rispetto ai migliori metodi profilattici, diagnostici o terapeutici (P, D o T). Questo non esclude l'uso del placebo, o il non uso di trattamento, in studi per i quali non esiste un metodo P, D o T dimostrato*" (punto 29). E' stato imposto che a tutti i partecipanti sia assicurato, a studio concluso, l'accesso al miglior metodo P, D o T identificato (punto 30). È però stata eliminata la norma che stabiliva di somministrare a tutti i pazienti il miglior trattamento dimostrato (IV revisione, punto II.3), forse per eliminare la logica, ma involontaria conseguenza di bloccare la ricerca sperimentale sui meriti relativi dei trattamenti.

Viene mantenuta inoltre la norma censoria che impedisce la pubblicazione di sperimentazioni che non sono in accordo con i suoi principi (punto 27).

Epilogo

Ad oltre un anno dall'approvazione, la V revisione ha sollevato più problemi di quanti ne abbia risolti.

Nel bilancio ultimamente pubblicato dal *British Medical Journal* che riunisce quattro diversi punti di vista, i pregi, quando ammessi, sono brevemente anticipati, per dedicare più spazio alle riserve. In particolare, il ricercatore sudafricano Stephen Tollman ritiene che l'attenzione ai problemi etici della ricerca nei paesi poveri non ha riguardato il ruolo dei ricercatori di quei paesi [23]. Hilda Bastian, australiana del *Cochrane Collaboration Consumer Network* sostiene che la generalizzazione delle raccomandazioni etiche, senza un preventivo accordo con le parti in causa e con un'insufficiente argomentazione delle decisioni prese è stato un atto di "*enorme presunzione*" da parte della categoria medica [24]. Richard Doll, il famoso epidemiologo inglese, pensa che l'allargamento della copertura etica agli studi basati su dati personali o campioni biologici, identificabili renderà impossibili importanti ricerche [25]. Laurence Hirsch e Harry Guess, ricercatori dell'industria farmaceutica, giudicano demagogica la norma che stabilisce di continuare dopo la sperimentazione la somministrazione del trattamento risultato efficace [26].

Alla soddisfazione per il non ampliamento dell'uso del placebo si sono contrapposte critiche esplicite o prese di distanza anche da parte di istituzioni internazionali [25, 27-29].

La WMA ha deciso di rivedere al più presto l'attuale V revisione. A causa del rinvio della 53^a Assemblea generale che si sarebbe dovuta tenere nell'ottobre del 2001, ha ritenuto urgente diffondere una nota di chiarimento sulle sperimentazioni con placebo [30]. Viene specificato: "*che deve essere posta estrema prudenza nell'adottare una sperimentazione controllata con placebo e che in generale questa metodologia dovrebbe essere usata solo in assenza di una terapia provata. Comunque una tale sperimentazione potrebbe essere eticamente accettabile, anche se è disponibile una terapia provata, nelle seguenti circostanze:*

- *dove, per ragioni metodologiche, scientificamente sensate e inevitabili, il suo uso è necessario a determinare l'efficacia e la sicurezza di un metodo P, D o T, oppure*

- *dove un metodo P, D o T è in studio relativamente ad una condizione minore e il paziente che riceve il placebo non sarà soggetto ad alcun rischio aggiuntivo di danno serio o irreversibile*".

Ringraziamenti

André Szklo e Luigina Ferrigno hanno letto criticamente il testo ed hanno contribuito alla redazione dell'articolo.

Ricevuto il 19 marzo 2002.

Accettato il 14 maggio 2002.

BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Superiore di Sanità. *Raccolta dei principali documenti internazionali sui principi etici della ricerca e dei principali documenti legislativi degli Stati Uniti e della Comunità Europea sulla bioetica*. Scuderi G (Ed.). Roma: ISS; 1998. (Serie Relazioni 98/5). p. 1-4.
2. Leaning J. War crimes and medical science. Not unique to one place or time; they could happen here. *Br Med J* 1996;313:1413-5.
3. Riis P. Perspectives on the fifth revision of the Declaration of Helsinki. *JAMA* 2000;284:3045-6.
4. The National commission for the protection of human health subjects of biomedical and behavioral research. *The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human health subjects of research*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1979. (OPRR Reports). <http://ohrp.osophs.dhhs.gov/polaur.htm>.
5. *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 1993. www.cioms.ch.
6. World Medical Association. *Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects*. Amended in the 52nd WMA General Assembly, Edimburg, Scotland, October 2000. www.wma.net/e/policy/17.e.e.html.
7. Connor EM, Sperling RS, Geber R *et al*. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
8. Josefson D. US journal attacks unethical HIV trials. *Br Med J* 1997;315:765.
9. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med* 1997;337:801-8.
10. Angell M. The ethics of clinical research in the third world. *N Engl J Med* 1997;337:847-9.
11. Graham R. The debate of '98. Medical ethics 2000. *Johns Hopkins Public Health* 1998; (spring):21-3.
12. Caplan AL. When evil intrudes. *Hastings Center Report* 1992; 22:29-32.
13. Ramsay S. More developments in developing-world research ethics. *Lancet* 1999;9188:1405-6.
14. Brennan TA. Proposed revisions to the Declaration of Helsinki. Will they weaken the ethical principles underlying human research. *N Engl J Med* 1999;341:527-30.
15. Levine RJ. The need to revise the Declaration of Helsinki. *N Engl J Med* 1999;341:531-4.
16. Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000;133:455-63.
17. Rothman KJ, Michels KB. Declaration of Helsinki should be strengthened. *Br Med J* 2000;321:442-4.
18. Emanuel EJ, Miller FG. The ethics of placebo-controlled trials. A middle ground. *N Engl J Med* 2001;345:915-9.
19. Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: Practical issues and specific cases. *Ann Intern Med* 2000;133:464-70.
20. Busse P. Strident, but essential: the voices of people with AIDS. *Br Med J* 1997;314:888-9.
21. Ramsay S. WMA postpones decision to revise Declaration of Helsinki. *Lancet* 1999;354:928.
22. Benatar SR, Singer PA. A new look at international research ethics. *Br Med J* 2000;321:824-6.
23. Tollman SM. Fair partnerships support ethical research. *Br Med J* 2001;323:1417-9.
24. Bastian H. Gains and losses for rights of consumer and research participants. *Br Med J* 2001;323:1419-21.
25. Doll R. Research will be impeded. *Br Med J* 2001;323:1421-2.
26. Hirsh LJ, Guess HA. Some clauses will hinder development of new drugs and vaccines. *Br Med J* 2001;323:1422-3.
27. Vastag B. Helsinki discord? A controversial Declaration. *JAMA* 2000;284:1057.
28. Enserink M. Helsinki's new clinical rules: fewer placebos, more disclosure. *Science* 2000;290:418-9.
29. McCarthy M. US ethics guidelines for trials in the developing world. *Lancet* 2001;357:1506.
30. World Medical Association. *Declaration of Helsinki: Note of clarification on placebo controlled trials* (Newsletter, ultimo aggiornamento 11/2001). www.wma.net/e/home.html.