

Guida sul comportamento da adottare in presenza di referti casuali nella ricerca medica

Basi legali

Il diritto all'autodeterminazione di ogni individuo include il diritto di essere informato sui risultati di ricerche concernenti la sua salute.¹ Questo diritto va oltre il semplice diritto d'informazione, poiché obbliga i ricercatori a un'informazione attiva, nel senso di un impegno.²

Secondo il messaggio relativo alla legge federale concernente la ricerca sull'essere umano, il diritto all'informazione viene limitato nella misura in cui il risultato da comunicare deve essere ampiamente accertato. Inoltre, a dipendenza della rilevanza medica del referto, il ricercatore dispone di un margine di manovra per decidere se e in che misura informare la persona interessata.³

La persona interessata può rinunciare al diritto di essere informata; pertanto non ha solo diritto di sapere, ma anche il diritto di non sapere.⁴

Per essere consapevole dei suoi diritti in modo differenziato, la persona interessata deve essere informata prima di essere coinvolta in un progetto di ricerca;⁵ le deve essere comunicato in modo comprensibile il diritto di essere informati ma anche il diritto di rinunciare a questa informazione.⁶

Un simile obbligo d'informazione da parte dei ricercatori emerge anche nella prevista anonimizzazione del materiale biologico e dei dati genetici personali in vista di ulteriori progetti di ricerca;⁷ poiché se questi campioni o informazioni permetteranno, attraverso futuri progetti di ricerca, di ottenere nuove conoscenze rilevanti, non sarà più possibile risalire alle persone che hanno messo a disposizione tale materiale.

La «portata» dei referti casuali

I referti casuali sono referti secondari che sono prelevati durante esami eseguiti sui partecipanti a una sperimentazione svolta nel quadro di un progetto di ricerca e che possono avere un potenziale impatto sulla loro salute o le loro capacità riproduttive. Non sono correlati all'obiettivo di ricerca primario. La presenza di referti casuali è attesa in particolare nell'ambito della ricerca sul cervello attraverso l'acquisizione d'immagini nel quadro di esami genetici. Si nota anche che la grande maggioranza dei referti genetici casuali è asintomatica. Nel presente documento la priorità è data ai referti clinici casuali rilevanti acquisiti durante la ricerca.

¹ Art. 8 LRUm.

² Poledna T. Kommentar zu HFG Art. 8 in Stämpfli Handkommentar zum Humanforschungsgesetz, p. 192 segg. Ed. B. Rütsche; Berna: Stämpfli Verlag AG 2015.

³ Messaggio relativo alla LRUm, 2009, p. 7030 segg.

⁴ Art. 8 LRUm.

⁵ Art. 16 cpv. 2 lett. e LRUm.

⁶ Art. 7 cpv. 1 lett. f OSRUm; art. 8 cpv. 1 lett. e ORUm.

⁷ Art. 30 lett. c ORUm.

Indipendentemente da un rischio individuale per la salute (p. es. indizio della presenza di un tumore), i referti casuali possono avere altre conseguenze personali, influenzando sulla situazione familiare e la pianificazione della vita - per esempio in seguito all'obbligo di comunicare del contraente alla conclusione di una polizza di assicurazione sulla vita o contro le malattie. Tali referti possono coinvolgere parenti biologici, per esempio in caso di accertamento di una predisposizione genetica a una malattia. Inoltre i referti casuali possono essere associati alla messa in pericolo di terzi, ad esempio influenzando sull'idoneità alla guida o limitando l'esercizio di una professione.

L'ampia portata delle conseguenze dei referti casuali sottolinea, da un lato, il significato del diritto all'autodeterminazione di una persona, ossia il rispetto della sua autonomia e la protezione della sua sfera privata ma include, dall'altro, la problematica dei conflitti etici mostrando i limiti di questo diritto.⁸

In caso di referto sospetto o di un referto medico grave ed eventualmente di una potenziale messa in pericolo di terzi, il diritto di non sapere entra in collisione con il dovere di assistenza e in particolare con il vigente obbligo di soccorso per i medici sancito dalla legge.⁹ Pertanto il diritto di non sapere non è assoluto.

Nell'analizzare un referto casuale bisogna considerare che, di regola, questo non è stato prelevato nel quadro di un quesito diagnostico e alle condizioni standard imposte dalla diagnostica medica. Un esempio in proposito è l'*imaging* a risonanza magnetica, non adatta per una diagnostica speciale. Un referto casuale non costituisce una diagnosi clinica assolutamente certa. Al partecipante a una sperimentazione bisogna pertanto suggerire, se non addirittura raccomandare caldamente, di fare chiarezza sul referto. Una dichiarazione generalizzata di un referto casuale ancora da accertare non è invece ammissibile.

In presenza di referti genetici inattesi¹⁰, gli standard internazionali esigono che siano comunicati unicamente risultati scientificamente validati, confermati e accertati dalle analisi di un laboratorio autorizzato allo scopo.¹¹ Dato che in genere i risultati provenienti dai laboratori di ricerca non sono validati, anche in questo caso è necessario un'ulteriore indagine diagnostica che va comunicata per tempo al partecipante a una sperimentazione nel quadro dell'informazione fornitagli.

Un ulteriore aspetto della valutazione concerne la rilevanza di un referto casuale per la persona interessata. Molti referti non hanno alcuna rilevanza medica. Anche se un partecipante ricorre al diritto di essere informato, i ricercatori non sono tenuti a dichiarare i referti che non necessitano di un'ulteriore indagine. In questo caso sono determinanti il livello di gravità dello stato di salute, la prevedibilità del decorso e la disponibilità di opzioni terapeutiche. Se non ve ne fossero, bisognerebbe comunque tenere in considerazione il progresso medico. Un referto può, in certi casi, diventare rilevante solo dopo anni; pertanto, a seconda dei casi, l'accertamento e la conservazione del referto potrebbero avere un'importanza particolare.

⁸ Andorno R. The right not to know: an autonomy based approach. J Med Ethics 2004; 30: 435-440.

⁹ Art. 128 CP: art. 40 LPMed.

¹⁰ In seguito a un'attiva discussione, è emerso che nel quadro delle sperimentazioni genetiche è più adeguato parlare di referti inattesi che non di referti casuali.

¹¹ In Svizzera, i referti genetici inattesi devono essere validati da un laboratorio autorizzato dall'UFSP. Cfr. anche con Rudnik-Schöneborn S, Langanke M, Erdmann P, Robiński J. Ethische und rechtliche Aspekte im Umgang mit Zufallsbefunden – Herausforderungen und Lösungsansätze. Ethik Med 2014; 26: 105-119.

Obblighi dei ricercatori

Il rapporto tra medico e paziente non s'instaura automaticamente con la partecipazione a un progetto di ricerca. La ricerca non serve a una diagnosi medica individuale. Gli obblighi di un ricercatore sono limitati, a patto che nel contempo non gli venga affidato un trattamento medico.¹² Durante il processo informativo, i partecipanti a una sperimentazione vanno esplicitamente informati onde evitare false aspettative (evitare un *errore diagnostico*).

Tuttavia la maggior parte dei progetti di ricerca è svolta nel quadro di un rapporto stabilito tra medico e paziente. Pertanto il dovere di assistenza e l'obbligo di soccorso dei medici sono fondamentali. Inoltre, in questo contesto bisogna considerare che nella prassi un paziente non riesce a fare la differenza tra i diversi ruoli assunti dal medico ricercatore e dal medico curante.

Di norma, il ricercatore deve rispettare il principio di autonomia (*principio dell'autodeterminazione informativa*) e i relativi diritti dei partecipanti a una sperimentazione. Si assume la responsabilità d'informare adeguatamente i partecipanti a una sperimentazione sui referti casuali e sulle loro conseguenze sul piano medico e sociale – ma anche sulle conseguenze dell'informazione (p. es. il carico psicologico ad essa legato) e del ricorso al diritto di non sapere (*informazione sul diritto di non sapere*¹³).

Inoltre il ricercatore deve rispettare il *principio di non maleficenza* ed evitare di arrecare danni al partecipante a una sperimentazione in relazione alla scoperta o alla dichiarazione di un referto casuale.¹⁴ Nel quadro di una ricerca prospettica occorre valutare accuratamente e tempestivamente i dati (p. es. immagini acquisite nel quadro di una ricerca sul cervello). Bisogna accordarsi con i partecipanti a una sperimentazione su come trattare i referti casuali al momento di richiedere il loro consenso informato. Oltre alla questione di principio relativa alla dichiarazione di referti casuali, questo concerne soprattutto gli ulteriori accertamenti diagnostici. Il principio di non maleficenza è violato quando s'ignorano i referti sospetti, si dichiara arbitrariamente con ritardo un referto casuale o si omette di organizzare tempestivamente un'appropriata indagine diagnostica approfondita.¹⁵

I moduli d'informazione e di consenso non possono sostituire un colloquio informativo individuale e neppure un'informazione dettagliata che corrisponda alle attese e alla comprensione del partecipante a una sperimentazione.

Il trattamento dei referti casuali non si applica solo ai documenti informativi, ma anche - in modo dettagliato - al protocollo della sperimentazione (protocollo di ricerca).

Se dai campioni inviati all'estero sono attesi referti genetici casuali, si deve indicare come s'intende reagire a questa situazione.

¹² Cfr. anche con Miller FG, Mello MM, Joffe S. Incidental findings in human research subjects: what do investigators owe research participants? J Law Med Ethics 2008; 36: 271-281.

¹³ Klinkhammer G. Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen – Eine klare Vereinbarung treffen. Deutsches Ärzteblatt 2012; 109: A1688.

¹⁴ Heinemann T, Hoppe C, Listl S, et al. Zufallsbefunde bei bildgebenden Verfahren in der Hirnforschung. Deutsches Ärzteblatt 2007; 104: A1982-A1987.

¹⁵ Ibidem.

Raccomandazioni delle commissioni cantonali d'etica

- Se nell'ambito di un progetto di ricerca vi è d'attendersi la presenza di referti casuali, i documenti informativi dovrebbero idealmente contenere informazioni dettagliate sul tipo di tali referti, sulla probabilità che si manifestino, sulle loro conseguenze mediche o eventualmente professionali e sociali, sulle modalità di un ulteriore accertamento diagnostico e un'indicazione sui tempi necessari alla valutazione dei dati.¹⁶ I partecipanti a una sperimentazione devono sapere che, se sono interessati, saranno informati solo su una parte dei referti. In relazione a un ulteriore accertamento diagnostico, bisogna tenere in considerazione il diritto alla libera scelta del medico e, se del caso, risolvere la questione relativa all'assunzione dei costi per esempio nel caso di una consulenza genetica.
- I referti casuali possono creare situazioni di conflitto etico, se il principio di autonomia entra in collisione con il dovere di assistenza dei medici o con il principio di non maleficenza.¹⁷ Nel caso in cui siano attesi referti casuali che necessitano di un accertamento diagnostico urgente e di un intervento medico e/o correlati a un potenziale pericolo per altre persone, le commissioni d'etica, per principio, si basano sulla presunzione dell'esistenza di un obbligo di dichiarazione dei ricercatori.
In questi casi è legittimo vincolare la partecipazione a un progetto di ricerca all'obbligo di dichiarazione dei referti casuali¹⁸ direttamente al partecipante o, se del caso, al medico di famiglia (definito come criterio di partecipazione).
I partecipanti a una sperimentazione che intendono far valere il loro diritto di non sapere, devono pertanto essere esclusi dal progetto di ricerca.
- Se nel quadro di un progetto di ricerca vi è la probabilità che si manifestino referti genetici inattesi, per esempio in seguito a un sequenziamento genico, si preferisce di regola utilizzare la valutazione e dichiarazione «referto significativo sul piano medico» (p. es. in caso di mutazioni genetiche associate a un rischio elevato di tumore mammario o coloretale).¹⁹ L'informazione deve avvenire, generalmente, sulla base di esempi concreti e indicare anche quali tipi di referti non vanno analizzati e dichiarati.
Al momento di richiederne il consenso, il partecipante a una sperimentazione deve essere tenuto al corrente del suo diritto di non essere informato - soprattutto ove la dichiarazione possa arrecargli un carico psicosociale e svantaggi in materia di diritto delle assicurazioni e del lavoro.²⁰

Sono problematici i referti con significato non chiaro - soprattutto le varianti genetiche di dubbia patogenicità. In che misura si possa far valere un diritto a essere informati è oggetto

¹⁶ P.es. Wolf SM, Lawrenz FP, Nelson CA et al. Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. J Law Med Ethics 2008; 36: 219-248.

¹⁷ Schmücker R. Zufallsbefunde – was gebietet die Menschenwürde? Preprints and Working Papers of the Centre for Advanced Study in Bioethics 36. Westfälische Wilhelms-Universität Münster: 2012.

¹⁸ Ogbuka C. Managing serious incidental findings in brain-imaging research: when consent for disclosure is declined. J Cognition Neuroethics 2014; 2: 51-59.

¹⁹ Cfr. Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung (EURAT) Projektgruppe. Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Genomsequenzierung. Heidelberg: giugno 2013. https://www.marsilius-kolleg.uni-heidelberg.de/md/einrichtungen/mk/presse/stellungnahme_heidelberger_praxis_der_ganzgenomsequenzierungl_2013-06-12.pdf. consultato l'ultima volta il 27.09.2018.

²⁰ Rudnik-Schöneborn S, Langanke M, Erdmann P, Robiński J. Ethische und rechtliche Aspekte im Umgang mit Zufallsbefunden – Herausforderungen und Lösungsansätze. Ethik Med 2014; 26: 105-119.

di controversie.²¹ Per valutare la rilevanza della dichiarazione, può essere opportuno classificare i potenziali referti in diverse categorie²² e giungere a un accordo in merito con i partecipanti a una sperimentazione sul diritto di essere informati o di rinunciare a tale diritto.

- In generale ai partecipanti a una sperimentazione non si deve promettere nulla che non sia attuabile dal punto di vista organizzativo e che quindi non possa essere rispettato. Se dovessero essere disponibili referti casuali solo successivamente al prelievamento di un campione, può essere lecito rinunciare alla dichiarazione dei referti. È tuttavia necessario farvi riferimento nell'informazione fornita.

Il presente parere si basa su lavori preliminari del Dr. med. Peter Kleist, direttore esecutivo della Commissione cantonale d'etica di Zurigo.

Si ringraziano in particolare le seguenti persone per le loro preziose indicazioni e i loro complementi:

Prof. Dr. Anita Rauch
Direttrice dell'Istituto di medicina genetica dell'Università di Zurigo

Prof. Dr. Andreas Luft, Prof. Dr. Sven Schippling, Prof. Dr. Dominik Straumann
Clinica di neurologia dell'Ospedale universitario di Zurigo

Prof. Dr. Effy Vayena
Direttrice dell'Istituto di bioetica e Health Policy del Politecnico di Zurigo

²¹ Hofmann B. Incidental findings of uncertain significance: to know or not to know – that is not the question. *BMC Medical Ethics* 2016; 17:13.

²² P. es. Fisher E, Achilles S, Tönnies H, Schmidtke J. Konzepte zur Mitteilung genetischer Zusatzbefunde in der medizinischen Diagnostik und Forschung. *Bundesgesundheitsblatt* 2015; 58: 166-173.