

## CONSENSO INFORMATO CIRCA LO STUDIO SULLA SICUREZZA NEL TRAPIANTO RETINICO PER RETINITE PIGMENTOSA

HIPAA autorizzazione per la ricerca: la legge per la portabilità delle garanzie sulla salute e accreditamenti del 1996, effettiva dal 14 aprile 2003 assicura la sicurezza a livello federale nella protezione delle informazioni sulla salute (PHI). Le PHI includono informazioni demografiche sulla persona come il nome, l'indirizzo, l'età, il sesso, la storia medica, i risultati degli esami fisici e di laboratorio, cure eseguite e i risultati di questo studio di ricerca.

L'utilizzo o la rivelazione dei dati PHI per la ricerca o per uno studio di terze parti non sarà permesso a meno che non sarà stato esplicitamente autorizzato o rientri in una delle eccezioni nel regolamento della HIPAA. Le sarà chiesto, come condizione di partecipazione a questa sperimentazione, di firmare l'autorizzazione per ricerca HIPAA questo permette l'utilizzo e la pubblicazione dei dati personali (PHI) per l'approvazione del regolamento e per gli scopi di questa ricerca a terze parti come indicato nell'autorizzazione alla ricerca stessa.

Sono stato invitato a partecipare allo studio riguardante il trapianto di retina. "Trapianto di retina" significa disporre nuove cellule di retina fetale funzionanti nella membrana nella parte posteriore dell'occhio. Questa ricerca sperimentale è sponsorizzata dal dipartimento di oculistica e scienze visuali dell'università di Louisville e dalla fondazione per la ricerca vitreoretinica. La fondazione per la ricerca vitreoretinica è un'organizzazione no-profit per la salute che aiuta la ricerca retinica. L'ospedale Norton Audubon e l'ospedale Jewish sono le sedi principali per questo studio. Nel dare il mio permesso per la partecipazione a questo studio dichiaro di comprendere i seguenti termini:

### SPEGAZIONE DI ALCUNI TERMINI CONTENUTI IN QUESTO MODULO:

*Tessuti Retinici*, gli strati nella parte posteriore dell'occhio, consistono di retina neurale e di epitelio retinico pigmentato. La retina neurale è lo strato di cellule nervose che processa la luce in visione.

\_\_\_\_\_ (Firma)

Le cellule fotorecettitrici della retina neurale ricevono la luce e la trasformano in segnali elettrici che sono in seguito trasferiti al cervello attraverso altre cellule. L'epitelio retinico pigmentato (RPE) è lo strato posizionato dietro la retina neurale che aiuta l'alimentazione delle cellule ed inoltre si prende carico dello smaltimento dei prodotti di scarto. Il tessuto fetale è derivato da feti deceduti nelle prime 8-16 settimane di gravidanza ottenuti tramite aborto elettivo indotto. Aborto elettivo indotto significa che la donna decide in piena libertà di terminare la gravidanza. Il trapianto di cellule retiniche fetali include il trapianto di cellule RPE fetali e/o di retina neurale fetale. Il trapianto di cellule pigmentate della retina significa il solo trapianto delle cellule RPE. Le cellule RPE possono essere co-trapiantate con la retina in modo tale che, ad esempio, le cellule RPE e la retina non siano separate.

#### SCOPO:

Ho una visione di 20/400 in un occhio o minore dovuta alla retinite pigmentosa con un'acuità funzionale nell'occhio opposto. La retinite pigmentosa è una malattia progressiva della retina dell'occhio che può evolvere in cecità.

Lo scopo di questo studio è:

1. Stabilire la sicurezza e l'efficacia della procedura attraverso esami con valutazioni pre-operatorie e post-operatorie della visione, esami del campo visivo, controllo della pressione dell'occhio, esami per differenziare il contrasto di righe verticali su di uno schermo, esami elettrici speciali dell'occhio e un esame clinico completo della parte frontale e posteriore dell'occhio nei pazienti con degenerazione maculare legata all'età e una visione di 20/400 o minore nell'occhio operato. Una stima del miglioramento dell'acuità visuale non è possibile ma nessuno dei pazienti fino ad ora operati ha perduto capacità visiva nell'occhio trattato nei limiti delle procedure di verifica utilizzate.
2. Determinare che il tessuto del donatore trapiantato nello spazio sottoretinico non causi problemi nell'occhio ospite. La salute della retina sarà valutata attraverso esami clinici, fluoroangiografia e l'occhio opposto a quello operato sarà esaminato alla ricerca di ogni possibile effetto negativo causato dal trapianto nell'occhio operato (effetto simpatico, "sympathetic ophthalmia"). Immediatamente prima dell'impianto, il fluido che circonda il tessuto del donatore sarà campionato ed in seguito esaminato per verificarne la sterilità, microplasma ed endotossine.
3. Per confermare che il tessuto del donatore non provochi una reazione di rigetto nell'occhio ospite.

\_\_\_\_\_ (Firma)

Un'eventuale reazione di rigetto sarà identificata attraverso una perdita retinica intorno all'area del trapianto con scolorimento e presenza di infiammazione. Una reazione cronica sarà riconosciuta nell'esame clinico attraverso la formazione di una ferita nell'occhio ospite in prossimità del tessuto trapiantato.

#### **SPIEGAZIONE DELLO STUDIO:**

Non è la prima volta che cellule RPE fetali o retiniche sono trapiantate negli esseri umani. Ad oggi, le informazioni disponibili sugli esseri umani derivano da lavori che utilizzano tecniche diverse dalla nostra. Lavori di altri gruppi di ricerca non hanno dimostrato che la capacità visiva migliora in seguito a tali trapianti.

Approssimativamente 14 soggetti sono stati sottoposti ad un trapianto di cellule RPE in Svezia, 12 soggetti hanno avuto un trapianto di cellule RPE adulte negli Stati Uniti in seguito a degenerazione maculare associata all'età. Quattordici pazienti hanno avuto un trapianto di cellule retiniche fetali in India per retinite pigmentosa. Otto pazienti hanno avuto un trapianto di cellule fotorecetrici adulte negli Stati Uniti. Nessun beneficio funzionale oggettivo è stato osservato o documentato in questi pazienti. Dal Maggio 2001 il nostro gruppo ha eseguito trapianti su 11 pazienti. I nostri esperimenti sugli animali, utilizzando tessuto retinico fetale, indicano che il trapianto sopravvive per lungo tempo: fino a 11 mesi sui topi. Ci aspettiamo inoltre che i trapianti sugli esseri umani possano sopravvivere per un lungo periodo. Pazienti che hanno una visione di 20/800 o minore in un occhio avranno delle nuove cellule retiniche fetali trapiantate sotto la retina. La loro capacità visiva sarà verificata prima e dopo l'intervento. La lunghezza dello studio è stimata essere di due anni. Ai soggetti sarà richiesto di rimanere nell'ospedale per 23 ore per l'operazione di trapianto. Dopo l'intervento i soggetti saranno esaminati a distanza di una settimana, di un mese, tre, sei, nove, dodici e ventiquattro mesi. Dopo i primi 12 mesi i soggetti saranno esaminati una volta l'anno. Il tempo approssimativo richiesto per le visite di controllo sarà di circa tre ore.

#### **Vantaggi nell'utilizzo di tessuto fetale**

Ci sono molti motivi per i quali abbiamo scelto in questo studio di utilizzare cellule fetali e non adulte.

\_\_\_\_\_ (Firma)

Le cellule fetali hanno una migliore capacità di crescita e di connettersi con le cellule del soggetto trapiantato. Trapianti fetali di aggregati retinici eseguiti su topi dimostrano che la retina può crescere in modo tanto maggiore quanto minore è l'età del donatore. Le cellule fetali non dipendono così pesantemente dall'ossigeno come le cellule adulte. Esiste una probabilità che il sistema immunitario del soggetto trapiantato rigetti in un secondo tempo il trapianto. Lo spazio sottoretinico dove le cellule sono posizionate è considerato immunologicamente privilegiato. Questo implica che c'è un'altra probabilità che il trapianto non rigetti.

### **Studi su Animali**

Studi di trapianti retinici su modelli animali hanno coinvolto sia le cellule RPE sia le cellule di retina neurale. Il trapianto di cellule RPE mira a fermare il progressivo danneggiamento della retina. In un modello di studio su animali (i topi RCS) con cellule RPE danneggiate, il danneggiamento dei fotorecettori può essere fermato attraverso il trapianto di cellule RPE funzionanti.

Solo cellule RPE giovani, possono determinare una sopravvivenza a lungo termine delle cellule fotorecetrici. Il trapianto di cellule RPE è in grado di recuperare cellule fotorecetrici esistenti. Quando i fotorecettori sono irreversibilmente persi devono essere sostituiti. Per restituire la visione ci vorrebbe inoltre un trapianto di fotorecettori. Il nostro gruppo di ricerca si è concentrato sul trapianto di cellule fetali della retina neurale. Abbiamo dimostrato che il trapianto di retina fetale umana nei topi è in grado di sviluppare tutti i tipi di cellule e che i fotorecettori trapiantati producono alcune sostanze che sono importanti per il rilevamento della luce. Abbiamo inoltre dei riscontri circa il fatto che il trapianto di retina fetale nei topi e negli umani è in grado di sviluppare processi e costruire sinapsi (punti di contatto dei nervi) con la retina ricevente. L'importanza funzionale di questi contatti deve essere ancora dimostrata ed investigata. Abbiamo dimostrato in esperimenti su animali che segmenti di retina fetale possono essere trapiantati come uno strato intatto con un'alterazione molto piccola del tessuto e sviluppare strati come in una retina normale.

### **Il tessuto fetale trapiantato negli esseri umani.**

Questo settore della ricerca si è sviluppato così rapidamente negli ultimi anni che è impossibile dare un numero approssimativo dei soggetti coinvolti. Il trapianto di tessuto fetale umano è stato utilizzato in molti settori della medicina come nelle malattie legate al fegato o neurologiche come la malattia del Parkinson.

\_\_\_\_\_ (Firma)

Nei test con pazienti affetti da Parkinson, i trapianti di dopaminergici fetali effettuati in alcuni studi sono stati in grado di ridurre i sintomi di questa malattia incurabile, dove invece non ci sono stati risultati in altre ricerche. Uno studio ha dimostrato severi effetti collaterali nel 15% dei pazienti. L'occhio è un'altra area di ricerca dove il trapianto di tessuto fetale è stato impiegato. Due tipi di cellule retiniche fetali sono stati trapiantati nei pazienti. Alcuni studi sono stati pubblicati su ricerche cliniche con trapianto di uno di questi tipi di cellule retiniche fetali. Questi trapianti sono stati eseguiti su cinque pazienti affetti da una severa forma di degenerazione maculare con vasi sanguinanti. Sebbene i trapianti fossero sopravvissuti alla prima fase della sperimentazione il processo di degenerazione non poteva essere fermato e continuava a peggiorare. Gli autori di questo studio hanno riportato una migliore sopravvivenza del tessuto trapiantato quando hanno provato il trapianto su nove soggetti che avevano una forma meno severa di degenerazione maculare senza il sanguinamento dei vasi. Un diverso gruppo di ricerca ha eseguito un altro studio con trapianto di cellule di retina fetale all'università John Hopkins in India. Sei pazienti con retinite pigmentosa sono stati sottoposti ad un trapianto con tessuti retinici fetali all'ospedale Beijing Friendship in Cina come studio di sicurezza. Nessun effetto collaterale dovuto al trapianto di tessuto retinico fetale è stato osservato. Ad ARVO nell'Aprile del 2001 è stato riportato un trapianto di cellule retiniche dallo stesso occhio nel centro dell'occhio stesso. Tutti questi studi non hanno dimostrato evidenza di miglioramento della visione ed è difficile stabilirne il reale successo. La nostra tecnica differisce da quelle utilizzate in altri studi. Mentre negli altri studi le cellule retiniche sono inserite separate e in alcuni studi sono stati utilizzati strati di cellule RPE adulte o strati di cellule fotorecetrici adulte il nostro trapianto differisce nel senso che utilizziamo un co-trapianto di un doppio strato di retina neurale fetale e di epitelio retinico pigmentato.

#### PREVISIONE DEI POSSIBILI BENEFICI:

Questo è uno studio sulla sicurezza del trapianto e non si possono fare delle previsioni sui possibili benefici per i pazienti con retinite pigmentosa. Attraverso la sostituzione di cellule di retina si potrebbe curare il danno alla retina causato dalla retinite pigmentosa. Le cellule RPE aiutano nell'alimentazione e si prendono carico dello smaltimento dei prodotti di scarto delle cellule della retina neurale. Posizionare nuove cellule RPE funzionali o co-trapiantare cellule RPE e tessuto retinico potrebbe migliorare la visione.

\_\_\_\_\_ (Firma)

## TRATTAMENTI ALTERNATIVI:

Un'altra possibilità potrebbe essere non fare nulla.

## RISCHI POTENZIALI:

La procedura di ricerca potrebbe avere effetti collaterali non desiderati per più di un motivo. Effetti collaterali possibili per "la sperimentazione pilota" sono: (1) Un distacco retinico dove la retina neurale potrebbe separarsi dalle cellule che la alimentano (epitelio retinico pigmentato); questo potrebbe richiedere un'operazione extra. (2) Ci potrebbe essere un sanguinamento nella parte fluida dell'occhio. (3) Rischio di un'emorragia nell'occhio e la formazione di una ferita sotto la retina. (4) Si potrebbe sviluppare un'infezione. (5) La pressione normale dell'occhio potrebbe aumentare e causare una malattia chiamata glaucoma che è in grado di distruggere i nervi e causare la cecità. (6) Lo strato più superficiale dell'occhio, la cornea, è molto delicato. Si potrebbe danneggiare o non guarire perfettamente. (7) Si potrebbe sviluppare una cataratta. Questo implica che le lenti degli occhi si opacizzano e perciò che vanno rimosse. (8) Una visione doppia si potrebbe verificare; le palpebre potrebbero abbassarsi o rimanere appese. (9) Ci potrebbe essere un cambiamento nel modo in cui l'occhio osserva o comunque l'occhio potrebbe essere così danneggiato da essere rimosso. (10) Ci potrebbero essere delle complicazioni dovute all'anestesia, a reazioni allergiche o complicazioni nell'utilizzo di determinati farmaci. I pazienti sono soggetti al possibile rischio di perdere completamente la visione nell'occhio operato.

Gli effetti collaterali associati al trapianto includono: (1) La consapevolezza che il tessuto utilizzato per il trapianto è stato ottenuto da aborto indotto potrebbe causare stress psicologico. (2) C'è un rischio possibile di una trasmissione di un'infezione virale tipo AIDS o epatite dal tessuto trapiantato. Il sangue della donna che abortisce e ha donato il tessuto fetale sarà esaminato alla ricerca di anticorpi contro i virus per l'immunodeficienza umana (HIV, il virus che causa l'AIDS) ed epatiti (HAV, HBV, HCV). Per ridurre il rischio di trasmissione virale i tessuti abortiti da donne positive ai menzionati virus sono esclusi. (3) C'è una bassa possibilità di una reazione immunologica verso il tessuto trapiantato. Questo implica che il sistema immunologica (il sistema che combatte le infezioni nel corpo umano) potrebbe rigettare il trapianto in un secondo tempo.

\_\_\_\_\_ (Firma)

Allen e Ho\* hanno trovato un caso (0.015%) d'oftalmologia simpatetica (infiammazione dell'occhio opposto) in un'indagine condotta su 6613 casi (5325 estrazioni della cataratta e 1288 procedure per glaucoma). Questa è una possibilità ma il verificarsi di effetti simpatetici è di difficile valutazione in quanto è sempre stato un problema relativamente raro; come risultato dei miglioramenti nella chirurgia moderna e nelle procedure mediche è diventato sempre più raro.

\* (Allen JC e Ho JK. Sympathetic Ophthalmia: A Disappearing Disease. JAMA 209:1090, 1969).

Le donne in stato di gravidanza ed in allattamento sono escluse come soggetti dello studio. Un test di gravidanza sarà eseguito nelle donne potenzialmente in stato di gravidanza.

E' necessario essere consapevoli che ci potrebbero essere rischi aggiuntivi in questa procedura attualmente non prevedibili.

Se un problema si dovesse verificare in seguito a questa ricerca il Dott. Norman Radtke potrà essere contattato al numero 502-636-2823 oppure al numero 800-643-8197 dove ulteriori informazioni potranno essere ottenute.

#### RICOMPENSE:

Non ci sarà nessuna ricompensa per aver partecipato al presente studio di ricerca. Il Dott. Norman Radtke non riceve nessun compenso per condurre questa ricerca.

#### COSTI:

Tutti i costi degli esami pre-operatori, dell'operazione e per le visite successive di controllo non sono a carico del paziente. Il costo delle possibili complicazioni post-operatorie, qualora fossero certificati dall'investigatore come dovuti alla sperimentazione chirurgica e non alla naturale evoluzione della retinite pigmentosa, saranno coperti dallo studio.

#### PARTECIPAZIONE:

Scegliere di non partecipare a questa sperimentazione e trattamento non avrà alcuna relazione con le modalità con cui al paziente viene data la cura. La scelta di essere parte di questo progetto di ricerca è strettamente personale. In caso di eventi imprevisti o lesioni durante questo studio il soggetto riceverà cure immediate. Non c'è nessuna compensazione per perdite monetarie o lesioni. Maggiori informazioni circa questo studio ed i diritti possono essere ottenute presso l'ufficio del Dott. Norman D. Radtke, 240 Audubon Medical Plaza, Louisville, Kentucky, 502-636-2823 o 800-643-8197.

\_\_\_\_\_ (Firma)

Sono consapevole che la mia partecipazione a questo studio di ricerca è volontaria. Posso rifiutarmi di partecipare senza nessuna penalità o perdere alcun beneficio al quale io avevo diritto. Sono inoltre consapevole che potrei terminare la mia partecipazione in ogni momento senza nessuna penalità o perdere alcun beneficio al quale io avevo diritto. Sarò informato d'ogni nuova scoperta che potrà influenzare la mia volontà a continuare la partecipazione a questo studio. Questo si applicherà anche a nuove scoperte disponibili dopo che io ho firmato il modulo di consenso ma prima del trapianto.

#### CONFIDENZIALITA':

Sono consapevole che i miei dati riguardanti la presente ricerca medica verranno conservati in un archivio chiuso a chiave nell'ufficio del Dott. Norman D. Radtke, 240 Audubon Plaza Drive, Louisville, Kentucky. Questi dati sono considerati confidenziali nei limiti di legge. Nessuno avrà accesso al mio nome qualora i dati fossero utilizzati per la pubblicazione su giornali, articoli, insegnamento, ecc. Sono consapevole che la "Food and Drug Administration", lo "Human Studies Committee", il dipartimento di oculistica e scienze visuali dell'Università di Louisville e la fondazione per la ricerca vitreoretinica potrebbero ispezionare i miei dati relativi alla ricerca. L'assoluta confidenzialità non può essere garantita. L'investigatore fornirà i tuoi dati ai responsabili per la regolamentazione e il controllo finanziario della ricerca. I responsabili per il controllo finanziario dei partecipanti alla ricerca in questa istituzione potrebbero revisionare i dati relativi alla ricerca. Questo è necessario per fare in modo che ogni richiesta per benefici provenienti da un servizio reso a lei come paziente interno o esterno possa essere completata e sottomessa in modo appropriato.

#### DOMANDE:

In caso di domande specifiche circa i vostri diritti come soggetto coinvolto nella ricerca potete chiamare gli uffici dell' "Human Studies Committees" al numero (502) 852-5188. Avrete l'opportunità di discutere in confidenzialità su ogni questione relativa ai vostri diritti come soggetti della ricerca con un membro del comitato. Il comitato è indipendente e composto da membri della comunità universitaria, staff di istituzioni così come da membri esterni alla comunità non connessi con queste istituzioni. Il comitato ha revisionato questo studio.

\_\_\_\_\_ (Firma)

RICONOSCO CHE:

Ho letto o mi è stato letto questo modulo di consenso informato e mi è stata data la possibilità di discuterne e di fare domande. Mi è stato spiegato che posso chiamare il Dott. Norman Radtke al numero 502-636-2823 oppure al numero 800-643-8197 per avere una risposta ad ogni domanda che potrei avere durante la mia partecipazione allo studio.

Ho avuto una risposta alle mie domande nel linguaggio che io capisco e sono consapevole che domande future saranno gestite nello stesso modo. Mi è stata data una copia di questo modulo di consenso informato.

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL SOGGETTO

\_\_\_\_\_  
DATA

e/o

\_\_\_\_\_ (il soggetto) non è in grado di firmare il modulo di consenso informato. Do il consenso per far partecipare il soggetto a questo studio. Dichiaro il vero affermando che lo studio è stato illustrato a lui/lei in mia presenza.

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL RAPPRESENTANTE LEGALE  
DEL SOGGETTO SE INABILE A FIRMARE PER  
SE STESSO

\_\_\_\_\_  
DATA

\_\_\_\_\_  
N. D. RADTKE, M.D.  
FIRMA DELL'INVESTITORE

\_\_\_\_\_  
DATA

\_\_\_\_\_  
FIRMA DELLA PERSONA CHE HA SPIEGATO  
IL MODULO DI CONSENSO INFORMATO  
(SE DIFFERENTE DALL'INVESTITORE)

\_\_\_\_\_  
DATA

\_\_\_\_\_ (Firma)