

Etica della ricerca in condizioni di urgenza. Domande etiche sulle conclusioni dello studio PARAMEDIC2.

Ethics in urgent conditions research. Ethical questions on the conclusions of the PARAMEDIC2 study.

■ ILARIA GIUBBIO

Infermiere, Dottoressa Magistrale in Filosofia. Terapia Intensiva dell'Ospedale dell'Angelo di Mestre, Venezia, AULSS 3 Serenissima Veneto



RIASSUNTO

Introduzione: Nel luglio 2018 un articolo apparso sul The New England Journal of Medicine riportante i risultati dello studio PARAMEDIC2 ha destato molto scalpore. Si è trattato di uno studio randomizzato controllato su un campione di circa 8000 arruolati, che voleva dimostrare efficacia e sicurezza dell'adrenalina nel trattamento dell'arresto cardiocircolatorio extraospedaliero.

Per compierlo, si è reso necessario confrontare l'esito dell'uso dell'adrenalina con placebo (soluzione fisiologica 0.9%).

Problema: Le linee guida per i professionisti sanitari operanti nei servizi di urgenza/emergenza vanno regolarmente rinnovate e per fare questo la ricerca nelle condizioni di urgenza è regolamentata in numerosi atti ai quali lo studio PARAMEDIC 2 si dimostra essere conforme. E' stato dato l'avvallo etico e deontologico ad una ricerca che testasse il ruolo dell'adrenalina nel ritorno del circolo ma dimostrando altresì che nel medio/lungo periodo comporti danni cerebrali, privando metà del campione (4000 persone) del miglior trattamento.

Discussione: PARAMEDIC 2 solleva interessanti quesiti. Se sia stato (e fino a dove) eticamente sostenibile avvallare uno studio di questo tipo, se sia stato eticamente giustificato avvallare l'ulteriore intento di misurare in termini di costi e benefici gli esiti di sopravvivenza (su Scala Rankin) di quel miglior trattamento, se l'informazione data alla popolazione in studio sia stata chiara e se di conseguenza il consenso alla sperimentazione libero e realmente informato.

Conclusioni: Grazie all'adrenalina nel 36% dei casi si ha un ritorno di circolo, nel meno del 3% dei casi si è dimessi con inabilità da moderate a gravi. Ciò non sembra essere dipendente dal farmaco, ma dagli effetti del processo postROSC. Con PARAMEDIC2 si apre la problematica del se il quesito sulla qualità di sopravvivenza debba essere oggetto di ricerca in campo biomedico anziché un indicatore soggettivo già a partire dalle prestazioni salva-vita e su cosa e su come in futuro richiedere il consenso della popolazione alla ricerca stessa.

Parole chiave: Arresto cardiaco, Etica, Consenso Informato, Dichiarazione di Helsinki



ABSTRACT

Introduction: In July 2018 an article appeared in the The New England Journal of Medicine reporting the results of the PARAMEDIC2 study caused quite a stir. It was a randomized controlled trial on a sample of about 8000 enrolled, which wanted to demonstrate efficacy and safety of adrenaline in the treatment of extra-hospital cardiac arrest. To accomplish this, it was necessary to compare the outcome of the use of adrenaline with placebo (0.9% saline solution).

Problem: The guidelines for healthcare professionals operating in emergency services must be regularly renewed, and to do this research in urgent conditions is regulated in numerous acts to which the PARAMEDIC 2 study proves to be compliant. An ethical and deontological endorsement was given to the research that tested the role of adrenaline in the return of the circle but also demonstrating that in the medium / long term it involves brain damage, depriving half of the sample (4000 people) of the best treatment.

Discussion: PARAMEDIC 2 raises interesting questions. If it has been (and up to where) ethically sustainable to support a study of this type, if it has been ethically justified to endorse the further intent to measure the survival outcomes (on the Rankin Scale) of that best treatment in terms of costs and benefits, if the information given to the study population has been clear and if therefore consent to free experimentation is actually informed.

Conclusions: Thanks to adrenaline in 36% of cases there is a return of circulation, in less than 3% of cases there is discharge with moderate to severe disability. This does not appear to be drug dependent, but by the effects of the postROSC process. With PARAMEDIC2 the question arises as to whether the question on the quality of survival should be the subject of research in the biomedical field instead of a subjective indicator starting from life-saving performances and on what and how in the future to require the consent of the population to research itself.

Key words: Cardiopulmonary Resuscitation, ethics, Informed Consent, Helsinki Declaration

ARTICOLO ORIGINALE

PERVENUTO IL 02/04/2019

ACCETTATO IL 20/06/2019

Corrispondenza per richieste:

Ilaria Gubbilo

giubbilo.ilaria@gmail.com

L'Autore dichiara che non ci sono conflitti d'interesse nella pubblicazione del presente articolo e che l'articolo non è stato pubblicato in precedenza e non è stato inoltrato presso altre riviste.

INTRODUZIONE
Lo studio PARAMEDIC 2

Nel luglio 2018 un articolo apparso sul *The New England Journal of Medicine* riportante i risultati dello studio PARAMEDIC 2 (Pre-hospital Assessment of the Role of Adrenaline: Measuring the Effectiveness of Drug administration In Cardiac arrest)^[1] ha destato molto scalpore in tutto il mondo medico dell'urgenza ed emergenza. Lo studio è un cosiddetto "trial randomizzato controllato" (RCT) cioè un protocollo sperimentale che garantisce la massima qualità scientifica riconosciuta.

Lo slogan che ha accompagnato lo studio era "l'adrenalina può far ripartire il cuore ma non fa bene al cervello". Cosa si voleva dimostrare?

Il trial nasce dalla richiesta di ILCOR (International Liaison Committee for Resuscitation) per verificare l'efficacia dell'uso di adrenalina nella rianimazione cardio polmonare avanzata (ALS), in quanto studi osservazionali su 500000 pazienti^[2] avevano in precedenza dimostrato tassi più alti di ritorno alla circolazione spontanea (ROSC), ma esiti neurologici meno favorevoli in pazienti trattati con adrenalina sopravvissuti ad un mese dall'evento acuto. Dato però che gli esiti ottenuti da questi studi erano contrastanti e vi era influenza di variabili confondenti non misurate, ne è derivata la richiesta di ILCOR di testare l'adrenalina per determinare se tale farmaco sia sicuro ed efficace per trattare l'arresto cardio-circolatorio^[3].

Per compiere uno studio di questo tipo, si è reso necessario confrontare l'esito dell'uso dell'adrenalina con un placebo, nel dettaglio soluzione fisiologica 0.9%.

Ciò significa contestualmente che si è dunque accettato di non somministrare a circa la metà dei pazienti arruolati (quelli confluiti in modo randomizzato nel gruppo di controllo in cui veniva infuso il placebo) un trattamento tradizionalmente usato nella Rianimazione Cardio Polmonare (RCP) avanzata, cioè l'adrenalina.

In circa due anni, attraverso cinque servizi di emergenza territoriale del Regno Unito, sono stati arruolati 8016 pazienti vittime di arresto cardiaco avvenuto al di fuori dell'ospedale (AC extraospedaliero); un tale campione (di età media 69 anni, composto al 65% di maschi) è stato considerato sufficientemente numeroso da ben rappresentare l'intera popolazione formata dalle vittime di AC extraospedaliero rendendo lo studio particolarmente

significativo.

Nel gruppo trattato con adrenalina, la proporzione di pazienti in cui si è assistito a ROSC è stata più alta (36.3% contro 11.7% nel gruppo del placebo) e conseguentemente anche il numero di pazienti trasportati in ospedale è stato più alto in questo gruppo (50.8% contro 30.7%). Complessivamente, il 41% delle vittime è stato trasportato in ospedale ma, a 30 giorni, il 3.2% è sopravvissuto nel gruppo trattato con adrenalina ed il 2.4% in quello trattato con placebo ed il 2.7% è stato dimesso. Al momento della dimissione, si è osservato un punteggio più sfavorevole (compreso tra 4 e 5) nella scala di Rankin (che attesta il livello di inabilità con un punteggio che va da 0, nessuna inabilità, a 6, morte, od, in quella modificata a 5, inabilità severa) nei pazienti trattati con adrenalina, rispetto al gruppo di controllo (31% dei primi vs 17.8% dei secondi).

I risultati dello studio paiono dirci quindi che l'adrenalina permette a un numero superiore di pazienti di sopravvivere a trenta giorni dall'evento, ma che in questo gruppo il numero di pazienti in condizioni neurologiche molto compromesse è più grande. I risultati dello studio però non chiariscono se le peggiori condizioni neurologiche siano direttamente collegate all'adrenalina attraverso meccanismi poco conosciuti o siano invece imputabili ad altri fattori.

Tutt'ora, il miglior trattamento dell'AC è la rianimazione cardiopolmonare di base (compressioni toraciche, ventilazioni di soccorso e defibrillazione) iniziata il più precocemente possibile, anche da soccorritori non professionisti^[4]. Il Parlamento Europeo nel 2012 ha formalmente invitato la Commissione e gli Stati membri a istituire una settimana europea dedicata all'arresto cardiaco, finalizzata a migliorare la sensibilizzazione e la formazione del grande pubblico, dei medici e del personale sanitario⁵.

Lo studio sottolinea come gli attuali trattamenti mantengano una certa efficacia nel far ripartire il cuore e ripristinare la circolazione; tuttavia sono ancora pochi gli strumenti terapeutici che ci permettono di influire sulla fase successiva al ROSC^[6]. Il controllo dei processi fisiopatologici che determinano il danno cerebrale nella fase cosiddetta Post ROSC rimane ancora poco efficace. L'italiana IRC (Italian Resuscitation Council, associazione senza fine di lucro, collegata all'europea ERC, per la formazione dei sanitari e non sanitari nelle manovre di RCP), pur recependo con ovvio interesse scientifico e traducendo

in italiano i dati dello studio PARAMEDIC 2, ha precisato che le linee guida tutt'ora vigenti non andranno al momento modificate per ciò che concerne l'uso dell'adrenalina nella rianimazione avanzata^[7].

Il fondamento etico e legale dello studio: Dichiarazione di Helsinki e Buona Pratica Clinica (GCP)

Per quanto vi sia stata ampia discussione internazionale in merito alla validità ed allo status (se deontologico o normativo) della Dichiarazione di Helsinki^[8], essa rimane tutt'ora un punto di riferimento in Europa per la ricerca. Fu adottata nel 1964 dalla 18ma Assemblea dell'Associazione Medica Mondiale tenutasi ad Helsinki appunto.

La Buona Pratica Clinica [Good Clinical Practice (GCP)] è invece uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgano soggetti umani. L'aderenza a questi standard di GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico.

Possiamo quindi affermare che mentre la Dichiarazione di Helsinki è di fatto il fondamento etico di tutte le normative elaborate in seguito sulla sperimentazione clinica, le valutazioni metodologica e formale delle sperimentazioni cliniche hanno invece come principale riferimento le Norme di Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice), emanate dalla Comunità Europea.

Lo studio PARAMEDIC 2 dimostra di recepire la Dichiarazione di Helsinki ed i regolamenti europei e nazionali in merito alla metodologia della ricerca sia per quanto concerne il consenso, sia per il trattamento dei dati, sia per l'attenzione alle sottopopolazioni vulnerabili (non è stato applicato ai minori di 16 anni, alle donne in stato di gravidanza, né agli asmatici in arresto cardio-respiratorio imputabile alla patologia di base).

Per ciò che concerne in particolare il consenso, il protocollo dello studio^[9], come presentato per l'approvazione del locale Comitato di Bioetica (South Central Oxford C Research Ethics Committee), descrive la possibile incapacità dei soggetti di prestare consenso (data la repentina perdita di coscienza contestuale all'arresto cardiocircolatorio), esprime l'intento di farne richiesta al pazien-

te stesso o al legale rappresentante appena possibile (tenendo conto dell'elevato stress morale nei familiari indotto dall'accadimento), illustra le modalità di pubblicità ed informazione alla cittadinanza della sperimentazione in atto e fornisce dettagli in merito alla contestuale possibilità, data alle persone che non avessero acconsentito di partecipare, di dare chiara manifestazione del loro rifiuto (facendo richiesta di invio di un braccialetto "NO STUDY" appositamente realizzato per PARAMEDIC 2 da indossare).

Il protocollo di richiesta di autorizzazione allo studio riporta i principi della dichiarazione di Helsinki del 2008 (non l'aggiornamento del 2013, pur essendo stata inoltrata nel marzo 2014), ottemperando comunque quanto alla dichiarazione Art 22.

PROBLEMA

Questioni etiche

Rinnovo delle linee guida per professionisti: Come rinnovare le linee guida per una best practice di tutti i professionisti coinvolti nella gestione della urgenza/emergenza?

Non è la prima volta che nel mondo della medicina di emergenza/urgenza si modificano linee guida e protocolli. Per rimanere nell'ambito della RCP, nel 2010 fu rimosso l'uso dell'atropina in caso di asistolia e Attività Elettrica Senza Polso (PEA) dalle linee guida riguardanti l'AC, furono modificate più volte numerosità e modalità del massaggio cardiaco, rivisto il beneficio addotto dalla ventilazione, dando sempre maggiore importanza alle compressioni toraciche ed alla defibrillazione^[10,11,12].

La ricerca nelle condizioni di urgenza, nelle quali la persona non è in grado di prestare il proprio consenso, è regolamentata in numerosi atti. Già nella Convenzione di Oviedo (1997)^[13] era ribadito il principio generale (art. 6) che è lecita la sperimentazione su un adulto incapace solo a condizione che vi sia una autorizzazione di una "autorità o di una persona o di un organo designato dalla legge". Nel Protocollo Addizionale alla Convenzione dei diritti dell'uomo e la biomedicina riguardante la ricerca biomedica sull'essere umano del 2005^[14] si affrontano esplicitamente le sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza (Art. 19: ricerca su persone in situazione di urgenza clinica), si invitano le varie legislazioni nazionali a determinare le condizioni supplementari di protezione, si apre alle dichiarazioni anticipate rispetto al consenso o al rifiuto di partecipazione ad eventuali sperimentazioni in specificate condizioni di subentrata incapacità.

Come sottolineato dall'Art. 6 della Dichiarazione di Helsinki, anche i migliori interventi di

provata efficacia devono essere continuamente rivalutati.

In Italia, la Costituzione sancisce l'importanza della ricerca scientifica agli Artt.9 e 33^[15].

Il Comitato Nazionale di Bioetica nel 2012^[16] in merito si è così espresso: "Il Comitato, nel ribadire la prioritaria esigenza di tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto, giustifica la liceità della sperimentazione in situazioni di emergenza, qualora il paziente sia incapace di prestare validamente il proprio consenso informato e nell'assenza di un rappresentante legale, a determinate condizioni[...]"

L'uso del placebo nella medicina di urgenza ed emergenza:

Appurata la eticità della sperimentazione in condizioni di urgenza a livello europeo, previ protocolli approvati da Comitati Etici, accertamento di volontà anticipate espresse in materia di rifiuto di partecipazione a sperimentazioni, affermazione di richiesta di consenso differito, tutela dei dati personali, pubblicazione dei risultati, viene da chiedersi la liceità dell'uso di un placebo rispetto al miglior trattamento attualmente condiviso dalla comunità scientifica.

Nelle condizioni di urgenza/emergenza, nell'eventualità di un arresto cardiaco (si ricorda che le cardiopatie sono state individuate tra le principali cause di morte e disabilità in Europa e nel mondo^[17,18,19]), ci si domanda fino a dove sia eticamente giustificabile privare la metà delle persone soccorse in due anni del *miglior intervento farmacologico* di provata efficacia.

Nella Dichiarazione di Helsinki (Art. 33) "L'uso del placebo, o il non intervento, è accettabile quando: non esistono trattamenti di provata efficacia oppure per ragioni metodologiche convincenti e scientificamente valide l'uso del placebo o del non intervento o di un intervento meno efficace del miglior trattamento disponibile è necessario per valutare l'efficacia o la sicurezza di un trattamento, senza esporre i pazienti a rischi aggiuntivi di danni seri o irreversibili, per non aver ricevuto il miglior trattamento di provata efficacia. È indispensabile una estrema cautela per evitare un uso improprio del placebo."

Come anche le conclusioni di questo studio dimostrano, la somministrazione di adrenalina come facente parte della manovra che formano la cosiddetta catena della sopravvivenza era già dimostrata essere e si conferma il *miglior trattamento* per ottenere ROSC a seguito di un AC^[20].

Possiamo dire a posteriori che sia stato eticamente corretto (alla luce di tutte le normative che regolamentano lo studio in condizioni di urgenza) avallare uno studio che esplicitamente si proponeva di trattare

con semplice soluzione fisiologica metà del campione (circa 4000 persone) senza che ciò esponesse quei *pazienti a rischi aggiuntivi di danni seri o irreversibili?*

E' sufficiente fare riferimento al fatto che i cittadini fossero avvisati della cosa e quindi resi consapevoli della possibilità di esprimere consenso o rifiuto alla sperimentazione?

Come è prevedibile, c'è stato dibattito a livello dei media britannici, non appena lo studio è stato presentato ed approvato dal Comitato di Bioetica di Oxford (South Central Oxford C Research Ethics Committee)^[21]. Alcuni commentatori^[22,23,24] hanno discusso circa la giustificabilità etica dello studio, la metodologia (RTC), la scarsa capillarità dell'informazione, la modalità in cui è stato richiesto il consenso, il rischio che l'opinione pubblica potesse non fidarsi più del servizio di urgenza/emergenza territoriale.

DISCUSSIONE

Le finalità dello studio. A cosa è stato realmente chiesto di acconsentire?

L'intento del PARAMEDIC 2 come pubblicizzato sulla pagina dedicata^[25] dell'Università di Warwick che lo ha patrocinato, sul protocollo^[26] pubblicato nel 2016 e nei moduli^[27] di richiesta di parere al Comitato Etico è il seguente:

"Sebbene l'adrenalina sia stata usata per trattare l'arresto cardiaco per un certo numero di anni, nessuno è veramente certo se sia sicura ed efficace per migliorare la sopravvivenza a lungo termine ed aiutare il cervello a recuperare i danni subiti. Lo scopo di questa sperimentazione è capire come l'adrenalina sia un trattamento sicuro ed efficace per i pazienti in arresto cardiaco extra-ospedaliero."

Ci si trova quindi a chiedersi se l'intento di Paramedic2 sia stato di confermare l'utilità della somministrazione di adrenalina nei protocolli della gestione dell'AC (come successo in passato per l'atropina, ma senza imbastire uno studio RCT così controverso di cui a questo punto ci si domanda il perché) o piuttosto di valutare se e come la somministrazione di questo farmaco, che, è giusto ricordarlo, fa "ripartire" il cuore nel 36% dei casi contro l'11% del placebo^[28], sia dannosa per il cervello nel lungo periodo.

Se gli outcome derivanti dall'impiego di adrenalina (sebbene non vi sia dimostrata al momento alcuna correlazione) sono sfavorevoli a medio/lungo termine viene da riformulare il quesito: si muore di meno e si sopravvive di più con l'adrenalina o si sopravvive (e questo lo sapevamo già), ma si sopravvive peggio?

La domanda è pertanto sulla *quantità* e sulla *qualità* di vita che l'uso dell'adrenalina consente e sul rapporto tra *costi ed i benefici* che comporta.

Il dubbio sul fine del PARAMEDIC 2 è supportato sia dalla lettura del protocollo del 2016^[29], che dalle Frequent Asked Questions della pagina web dedicata^[30], (nella sezione riservata alle domande frequenti della stampa, ma non in quella dei cittadini né degli operatori, lasciando intendere che perplessità di questo tipo fossero state sollevate a livello di opinione pubblica), che dalla analisi degli outcome che non considerano unicamente il tasso di sopravvivenza a 30 gg ma anche gli esiti neurologici alla dimissione (basandosi sull'ipotesi che l'uso di adrenalina peggiori la prognosi a medio termine).

Come leggiamo nel sito web sempre alla sezione FAQ, il tema economico implicato nello studio, non è tanto nel farmaco in sé (che non è affatto dispendioso), ma nel tentare di misurare il peso dei costi delle complicanze connesse all'uso dello stesso (legasi le prognosi a medio lungo periodo) e alla destinazione di questi costi al trovare il miglior trattamento che offra la migliore possibilità di sopravvivenza.

CONCLUSIONI

PARAMEDIC2 è servito a confermare una ipotesi di cui si era già a conoscenza: l'adrenalina è e rimane il farmaco di elezione nella rianimazione avanzata degli AC in termini di percentuale di ROSC e sopravvivenza. Lo studio è conforme da un punto di vista dell'etica e della deontologia della ricerca nelle condizioni di urgenza/emergenza.

Ha però avuto anche l'obiettivo, senza renderlo completamente esplicito alla popolazione che si proponeva di studiare, di indagare i costi relativi alla sopravvivenza a medio e lungo periodo in termini di *quantità* di persone che ne abbiano beneficiato (che è risultato poco meno del 3% del totale degli arruolati sopravvissuti e dimessi dall'ospedale) e di *qualità* di quella sopravvivenza (danni neurologici che lo studio però non dimostra essere causalmente imputabili all'adrenalina e tutt'ora frutto di meccanismi fisiopatologici non noti).

In chi scrive si sollevano numerose domande circa le modalità di acquisizione del consenso nelle condizioni di ricerca come quelle disegnate dallo studio in analisi.

Da una parte ciò può implicare che documenti prodotti in previsione di futura incapacità acquistino maggiore importanza (chi scrive pensa specialmente alle Disposizioni Anticipate di Trattamento^[31] o Testamento Biologico, ad esempio).

Dall'altra, l'informazione che deve portare al consenso/dissenso/rifiuto va chiaramente fornita da chi fa ricerca in questo campo specifico, in cui il pericolo per la vita non è imminente, ma previsionale ed abbisogna di una profonda e consapevole riflessione. Del resto il lato spinoso delle volontà anticipate

in previsione di subentrata futura incapacità è quello di immaginare da sani uno scenario di malattia di cui non si conosce nulla e sul quale ci si deve esprimere solo dopo aver acquisito la corretta informazione, fermo restando che sia consentito in ogni momento cambiare idea.

Come abbiamo visto, in PARAMEDIC2 non è completamente scevro da ombre a cosa con precisione sia stato domandato il consenso, né a quale reale quesito sia stato chiesto di dare avallo al Comitato etico di riferimento. Il che non è altrettanto da prendersi alla leggera, visto che il parere favorevole di un comitato etico dovrebbe essere garanzia di liceità della sperimentazione sui soggetti umani.

Con PARAMEDIC2 si apre la problematica del se l'oggetto di indagine possa essere il dare risposta a quesiti sulla *qualità e sul rapporto costi/benefici* di sopravvivenza, i cui risultati diverrebbero un dato oggettivo di ricerca scientifica in campo biomedico, anziché un indicatore soggettivo di ogni singolo individuo.

Significherebbe, a parere di chi scrive, orientare la ricerca in materia sanitaria e la riflessione etica e deontologica dei professionisti, nonché di conseguenza la pratica clinica quotidiana, avendo come guida il principio di giustizia, in questo a partire proprio da prestazioni finora considerate in qualche modo "dovute" come l'emergenza.

Se la comunità scientifica si accordasse sul fatto che un determinato intervento pesi economicamente nella sua prognosi, apporti benefici a pochi pazienti e meramente basati sulla sopravvivenza biologica aggravata da inabilità a vario grado, si potrebbe non avere più base scientifica per continuare ad erogare quel percorso terapeutico, avendone di più ad esempio indirizzare quei fondi alla prevenzione di comportamenti a rischio, a diagnosi precoci, alla ricerca, ad altri pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- PERKINS GD, JI C, DEAKIN CD, ET AL. *Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. N Engl J Med. 2018; 379(8):711-721
- LOOMBA RS, NUHAWAN K, AGGARWAL S, AROORA RR. *Increased return of spontaneous circulation at the expense of neurologic outcomes: is prehospital epinephrine for out-of-hospital cardiac arrest really worth it?* J Crit Care 2015; 30: 1376- 81
- KLEINMAN ME, PERKINS GD, BHANJI F, ET AL. *ILCOR scientific knowledge gaps and clinical research priorities for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: a consensus statement*. Resuscitation 2018; 127: 132-46.
- SOAR J, CALLAWAY CW, AIBIKI M, ET AL. *Advanced life support: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations*. Resuscitation 2015; 95: e71-e120.
- PARLAMENTO EUROPEO [online] [http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2012-0266+0+DOC+XML+V0//IT\(ultimo accesso 14/06/2012\)](http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2012-0266+0+DOC+XML+V0//IT(ultimo accesso 14/06/2012))
- BENJAMIN EJ, VIRANI SS, CALLAWAY CW, ET AL. *Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 update: a report from the American Heart Association*. Circulation 2018; 137(12): e67-e492.
- IRC (ITALIAN RESUSCITATION COUNCIL). *ADRENALINA SI O NO? Finalmente pubblicato lo studio Paramedic2. Ecco una breve descrizione dei risultati*. [online] [https://www.ircouncil.it/per-sanitari/adrenalina-si-no/\(ultimo accesso 06/08/2018\)](https://www.ircouncil.it/per-sanitari/adrenalina-si-no/(ultimo accesso 06/08/2018))
- WORLD MEDICAL ASSOCIATION, *Helsinki Declaration, 28 ottobre 2013*, Traduzione italiana a cura di Gimbe, Evidence 2013;5(10): e1000059 [online] <http://www.evidence.it/articolodettaglio/209/it/410/dichiarazione-di-helsinki-della-world-medical-association/articolo> (ultimo accesso 28/10/2013)
- WARWICK UNIVERSITY, *Trial Resources for PARAMEDIC2 trial (The Adrenaline Trial)*. [online] https://warwick.ac.uk/fac/sci/med/research/ctu/trials/critical/paramedic2/documents/paramedic2_protocol_v3_12-oct-2016.pdf (12/10/2016)
- IRC (ITALIAN RESUSCITATION COUNCIL). *Linee guida ERC 2010 sulla rianimazione cardiopolmonare (RCP) – Sintesi operativa a cura di Italian Resuscitation Council 2010*
- IRC (ITALIAN RESUSCITATION COUNCIL). *Linee guida ERC 2015 – Riassunto dei principali cambiamenti*. 2015
- NEUMAR RW, OTTO CW, LINK MS, KRONICK SL, SHUSTER M, CALLAWAY CW, ET AL. *American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science*. Part 8: Adult advanced cardiovascular life support circulation.2010;122:S729-67.
- (COE) (COUNCIL OF EUROPE). *Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine*. Reference ETS no. 164. Hum Reprod. 1997 Sep;12(9):2076-80.
- COE (COUNCIL OF EUROPE). *Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research*. Reference CETS No.195. [online] <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServi>

- ces/DisplayDCTMContent?documentId=090000168008371a (ultimo accesso 25/01/2005)
15. Costituzione della Repubblica Italiana. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* 27 dicembre 1948; 298.
 16. CNB (COMITATO NAZIONALE DI BIOETICA), *La sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso informato in situazioni di urgenza*, 28 settembre 2012. [online] <http://bioetica.governo.it/it/documenti/pareri-e-risposte/la-sperimentazione-clinica-in-pazienti-adulti-o-minori-che-non-sono-in-grado-di-dare-il-consenso-informato-in-situazioni-di-urgenza/> (ultimo accesso 03/12/2018)
 17. WORLD HEALTH ORGANIZATION, Global Health Observatory data. *World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs*. [online] https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/ (ultimo accesso 17/05/2017)
 18. WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) *The European health report 2015 Targets and beyond – reaching new frontiers in evidence - Highlights - EHR_High_EN_WEB*. pdf [online] http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/284750/EHR_High_EN_WEB.pdf?ua=1 (ultimo accesso 14/08/2015)
 19. GRÄSNER JT, LEFERING R, KOSTER RW, ET AL. *Corrigendum to "EuReCa ONE – 27 Nations, ONE Europe, ONE Registry A prospective one month analysis of out-of hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe"* [Resuscitation 2016; 105: 188-195]. *Resuscitation* 2016;109: 145-6.
 20. ONG MEH, PERKINS GD, CARIU A. *Out of hospital cardiac arrest: prehospital management*. *Lancet* 2018 (391): 980-8.
 21. South Central Oxford C Research Ethics Committee, 2014. [online] https://warwick.ac.uk/fac/sci/med/research/ctu/trials/critical/paramedic2/documents/p2_ethics_app.pdf (ultimo accesso 08/09/2014)
 22. MCCARTNEY M. *Adrenaline in cardiac arrest: it's unethical for patients not to know*. *BMJ* 2014;349:g5258
 23. SIRTON R, SIRTON L. *Adrenaline, Information Provision and the Benefits of a Non-Randomised Methodology*. *Journal of Medical Ethics* blog, 2014 [online] <https://blogs.bmj.com/medical-ethics/2014/08/17/adrenaline-information-provision-and-the-benefits-of-a-non-randomised-methodology/#more-2815> (ultimo accesso 17/08/2014)
 24. WILKINSON D. *Please randomize me – but don't tell my family that you did*, *Practical Ethics* blog, 2014, [online] <http://blog.practicaethics.ox.ac.uk/2014/08/please-randomize-me-but-dont-tell-my-family-that-you-did/> (ultimo accesso 21/08/2014)
 25. WARWICK UNIVERSITY, The PARAMEDIC2 trial is looking at whether adrenaline is helpful or harmful in the treatment of a cardiac arrest that occurs outside a hospital. [online] <https://warwick.ac.uk/fac/sci/med/research/ctu/trials/critical/paramedic2/>
 26. WARWICK UNIVERSITY, *Trial Resources for PARAMEDIC2 trial (The Adrenaline Trial)*. [online] https://warwick.ac.uk/fac/sci/med/research/ctu/trials/critical/paramedic2/documents/paramedic2_protocol_v3_12-oct-2016.pdf (12/10/2016)
 27. South Central Oxford C Research Ethics Committee, 2014. [online] https://warwick.ac.uk/fac/sci/med/research/ctu/trials/critical/paramedic2/documents/p2_ethics_app.pdf (ultimo accesso 08/09/2014)
 28. PERKINS GD, JI C, DEAKIN CD, ET AL. *Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. *N Engl J Med*. 2018; 379(8):711-721
 29. WARWICK UNIVERSITY, *Trial Resources for PARAMEDIC2 trial (The Adrenaline Trial)*. [online] https://warwick.ac.uk/fac/sci/med/research/ctu/trials/critical/paramedic2/documents/paramedic2_protocol_v3_12-oct-2016.pdf (12/10/2016) paragrafo 2.3.3 Health Economics p.14, paragrafo 6.3 Economic Evaluation p. 42
 30. WARWICK UNIVERSITY, *Frequently Asked Questions (PARAMEDIC2 Trial)* [online] <https://warwick.ac.uk/fac/sci/med/research/ctu/trials/critical/paramedic2/faqs/>
 31. Legge 22 dicembre 2017, n.219 *Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento*. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale* 16 gennaio 2018; 12.