

Etyka badań w pediatrii: opracowanie zasad i praktyka

Renee D. Boss, MD, MHS

Dr Boss deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Wprowadzenie

Medycyna oparta na dowodach wymaga podstaw potwierdzonych doskonałymi badaniami. Dotychczas prowadzenie badań wśród niemowląt i dzieci z natury stanowiło potencjalne zagrożenie dla tych bezbronnych populacji. Pediatra akademicki może doświadczyć konfliktu etycznego między jego podwójną rolą: lekarza, którego podstawową potrzebą działania jest niesienie pomocy każdemu dziecku indywidualnie, i badacza, którego głównym przedmiotem zainteresowania jest postęp naukowy i pomaganie całemu społeczeństwu. Zrozumienie ewolucji zasad etycznych obowiązujących w badaniach naukowych w pediatrii pozwala zrozumieć aktualne zasady i wyzwania płynące z wprowadzenia tych reguł etycznych w życie. Ta informacja ma duży wpływ zarówno na pediatrów projektujących badania na ludziach, jak i pediatrów, których pacjenci będą brali udział w tych badaniach.

Etyka badań pediatrycznych i przepisy w XX wieku

Chociaż udokumentowane przypadki badań w pediatrii pochodzą sprzed 200-300 lat, to jednak systematyczne obserwacje i regulacje prawne badań na ludziach rozpoczęto na początku XX wieku. Początkowo ten nadzór prowadzono jedynie w nielicznych państwach. Mimo że z upływem czasu powszechnie uznano zasady etyczne dotyczące badań na ludziach, kwestia odpowiedzialności na narodowym czy międzynarodowym poziomie w aspekcie historycznym nie została dokładnie określona.

W badaniach prowadzonych na ludziach jedną z pierwszych przestrzeganych zasad etycznych była zasada zgody i braku przymusu. Pierwszym wyrazem przestrzegania tych zasad było wykluczenie dzieci z udziału w badaniach medycznych. W 1900 roku Pruskie Ministerstwo Religii, Edukacji i Medycyny zakazało prowadzenia badań z udziałem osób, które nie są w stanie samodzielnie wyrazić na nie zgody, w tym dzieci.¹ Do czasu aż te zakazy nie stały się prawnie wiążące, nie wiadomo, jaki wpływ miały na prowadzone w tamtym czasie badania medyczne. Badania naukowe z udziałem dzieci prawdopodobnie były kontynuowane. W 1931 roku rząd Rzeszy Niemieckiej udoskonalił rozróżnienie między badaniami terapeutycznymi i nieterapeutycznymi oraz wykluczył udział dzieci z obydwu rodzajów badań.

Chociaż niemieckie zasady etyczne dotyczące badań prowadzonych na ludziach były w tym czasie jednymi z najbardziej zaawansowanych na świecie, to jednak wyraźnie nie zapobiegły one prowadzeniu nieetycznych badań. Kodeks norymberski z 1947 roku był odpowiedzią na eksperymenty medyczne prowadzone w nazistowskich Niemczech przez lekarzy w obozach koncentracyjnych. Określał on dziesięć zasad przeprowadzania badań medycznych i ponownie zabraniał wykonywania badań na osobach pozbawionych zdolności do wyrażania prawnej zgody na udział w tych badaniach, w tym także na dzieciach.²

Przedstawione w Kodeksie norymberskim zasady nie obowiązywały pod względem prawnym w Stanach Zjednoczonych. Badania z udziałem dzieci były tam nadal prowadzone aż do połowy XX wieku. W latach 50. i 60. XX wieku w wielu badaniach udokumentowano udział dzieci, które były poddawane działaniu promieniowania jonizującego i radioaktywnych izotopów. W latach 1943-1973 badacze z Massachusetts Institute of Technology i Harvard University przeprowadzali badania na upośledzonych umysłowo dzieciach żyjących w państwowych placówkach opiekuńczych. Dzieciom podawano radioaktywny jod (¹³¹I), radioaktywny wapń i żelazo.³ Badanie było przeprowadzone bez wiedzy i zgody rodziców.

Pierwszym dokumentem dotyczącym etyki badań prowadzonych na ludziach była, stworzona przez międzynarodowe środowisko medyczne, Deklaracja helsińska, opracowana w 1964 roku przez World Medical Association.⁴ Uważa się, że Deklaracja helsińska stała się podstawą większości współczesnych wytycznych do prowadzenia badań na ludziach. Zastrzega ona, że dobro uczestników badań jest ważniejsze niż interesy nauki i społeczeństwa. Deklaracja zawiera bardziej złożoną zasadę dotyczącą wyrażania zgody na prowadzenie badań na ludziach. Dopuszcza ona wyrażanie zgody na te badania przez opiekunów prawnych, a tym samym umożliwia prowadzenie badań z udziałem dzieci (artykuł 23, 24).

Assistant Professor,
Division of Neonatology,
Department of Pediatrics,
Johns Hopkins School of Medicine,
Baltimore, Md.

W 1983 roku w drugiej rewizji została uznana autonomia dzieci dzięki stwierdzeniu, że wyrażenie zgody przez nieletnich powinno być w miarę możliwości uzyskane przed włączeniem ich do badania (artykuł 25).

W ciągu ostatnich 50 lat standardy praktycznego zastosowania zasad etycznych w badaniach prowadzonych na ludziach zostały lepiej sprecyzowane. W Stanach Zjednoczonych w 1974 roku stworzono National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. W „The Belmont Report” podsumowano podstawowe zasady etyczne i wskazówki stworzone przez komisję.⁵ Potwierdza on, że badania z udziałem dzieci są dopuszczalne wtedy, gdy zgoda na udział w nich jest udzielona przez opiekunów prawnych działających w najlepszym interesie dziecka i, jeśli to możliwe, przez dziecko. Za ocenę ryzyka i korzyści związanych z protokołami badań komisja ustanowiła odpowiedzialne Institutional Review Boards (IRB).

Nadzór nad badaniami na ludziach był skutecznie powiązany z badaniami finansowanymi w 1991 w Stanach Zjednoczonych przez Department of Health and Human Services (HHS) i przyjęciem „Common Rule”, standardu minimalnej ochrony uczestników.⁶ Mimo że tylko instytucje, które otrzymały dotację rządową, są zobowiązane do przestrzegania „Common Rule”, i tak większość ośrodków akademickich przestrzega tych zasad. Trzema regułami etyki „Common Rule” w badaniach są: 1) szacunek dla osób, który gwarantuje wyrażenie dobrowolnie świadomej zgody, 2) korzystne działanie, dzięki któremu oczekiwane pozytywne wyniki są największe, natomiast ryzyko najmniejsze i 3) sprawiedliwość, która gwarantuje, że nikt nie będzie wykorzystany, aby inni mogli odnieść korzyści. Podrozdziały dokładnie omawiają zasady prowadzenia badań na płodach, noworodkach i kobietach ciężarnych (podrozdział B) oraz dzieciach (podrozdział D). Wytyczne dotyczące prowadzenia badań z udziałem dzieci są bardziej szczegółowe, chociaż nie różnią się zasadniczo od ustalonych w „The Belmont Report”.

W minionej dekadzie zauważa się zwrot w historycznym zakazie prowadzenia badań z udziałem dzieci na rzecz dążenia do ich aktywnego udziału w medycznych badaniach naukowych. W odpowiedzi na zastrzeżenia Izby Reprezentantów i Senatu Stanów Zjednoczonych, że zwyczajowe wykluczenie dzieci z udziału w badaniach powoduje, że nie uzyskują one dostępu do najnowszych postępów w medycynie, National Institutes of Health (NIH) w 1998 roku zażądał, aby włączać dzieci do wszystkich protokołów badań, o ile naukowcy nie podadzą argumentu nie do zbiccia, aby je wyłączyć z tych badań.⁷

Wprowadzanie w czyn słów na temat etyki w badaniach z udziałem dzieci: dalsze dylematy

Podstawowe zasady etyczne istotne w prowadzeniu badań z udziałem dzieci nie różnią się od zasad właściwych dla badań z udziałem dorosłych i są to: szacunek

dla uczestników badania, sprawiedliwość, korzystne działanie. Praktyczne zastosowanie tych zasad w badaniach z udziałem dzieci i rodzin jest jednak utrudnione przez różnice rozwojowe dzieci, większe ryzyko i złożoność procesu podejmowania decyzji przez rodzinę.

Ocena ryzyka w stosunku do korzyści

Głównym zadaniem IRB jest ocena ryzyka i korzyści związanych z każdym protokołem badań, a szczególnie z tym, którego cel naraża na niebezpieczeństwo takie grupy społeczne, jak dzieci. Do niedawna IRB nie były zobowiązane do obecności pediatrów w gronie swoich członków. W 2004 roku Institute of Medicine (IOM) przeprowadził kontrolę przepisów regulujących badania kliniczne z udziałem dzieci, skupiając się na możliwie maksymalnym zwiększeniu bezpieczeństwa biorących w nich udział osób. Najważniejszym zaleceniem komitetu było, aby protokoły badań z udziałem dzieci przeglądało i akceptowało co najmniej trzech pediatrów.⁸

Współcześnie IRB często oceniają ryzyko, a także korzyści zgodnie z obowiązującymi powszechnie standardami. Według obowiązujących powszechnie zasad w badaniach mogą uczestniczyć tylko zdrowe dzieci, obciążone ryzykiem nie większym niż minimalne, określanym jako „prawdopodobieństwo i wielkość uszczerbku bądź dolegliwości, przewidywane jako możliwe do wystąpienia w czasie badania nie większe niż te, na które człowiek jest zazwyczaj narażony w codziennym życiu” (podrozdział D).⁶ Zdrowe dzieci nie mogą brać udziału w żadnym innym rodzaju badań. Chore dzieci, bądź te, u których występują jakiegokolwiek zaburzenia, mogą być kwalifikowane do badań wiążących się ze zwiększonym ryzykiem. Można zaakceptować badania, które są obciążone ryzykiem większym niż minimalne, jeżeli potencjalnie dają one dziecku bezpośrednią korzyść, taką jak na przykład badanie nowego leku przeciwnowotworowego z udziałem dziecka chorego np. na glejaka pnia mózgu. Można zaakceptować badanie obciążone ryzykiem większym niż minimalne, które nie przynoszą żadnej bezpośredniej konkretnej korzyści tylko wtedy, gdy obciążone jest ono ryzykiem nieznacznie większym w porównaniu do minimalnego ryzyka i dostarczają niezbędnych informacji na temat choroby czy zaburzenia. Uzgodniono, że definicja „ryzyka minimalnego” powinna być wspólna zarówno dla zdrowych, jak i chorych dzieci, a także dla dzieci, które doświadczają na co dzień biedy i przemocy oraz dla tych, które tego nie doświadczają.

Zastosowanie w praktyce „ryzyka minimalnego” i „nieznacznie większego w porównaniu z minimalnym ryzykiem” zależy od zakresu ustalonego indywidualnie przez badaczy, a także lokalne IRB. Pomimo prób podjętych przez IOM w celu zdefiniowania tych pojęć i wyznaczenia praktycznych granic IRB udokumentowały znaczące różnice w ocenie ryzyka.

Podsumowanie

- W przeciwieństwie do zakazu prowadzenia badań z udziałem dzieci obowiązującego w przeszłości obecnie istnieje nacisk na zwiększanie dostępu dzieci do badań nad zapobieganiem i leczeniem chorób u nich występujących.
- Zdrowe dzieci nie muszą uczestniczyć w badaniach, które pociągają za sobą większe niż minimalne ryzyko. Chore dzieci mogą brać udział w badaniach obciążonych nieco większym ryzykiem, jeżeli mogą odnieść wyraźną korzyść, bądź wtedy, gdy można uzyskać ważne informacje na temat ich choroby.
- Ponieważ liczba uczestników biorących udział w badaniach pediatrycznych rośnie, konieczne jest zapewnienie lokalnego, narodowego i międzynarodowego nadzoru oraz niezbędnych środków, aby zapewnić maksymalne bezpieczeństwo.
- Lekarze pediatri, badacze, IRB i rodzice muszą ze sobą współpracować, aby udoskonalić i zastosować zasady szacunku, sprawiedliwości i korzyści dla dzieci.

Zgoda i akceptacja

Świadoma zgoda pozostaje złożoną kwestią w przypadku badań z udziałem dzieci. Pociąga za sobą zgodę rodzica (który może mieć swoje osobiste powody, dla których chce, aby jego dziecko uczestniczyło w badaniach), a czasami akceptację (zgodę) dziecka (które będzie potencjalnie narażone na ryzyko lub odniesie korzyści). W przypadku badań obciążonych dużym ryzykiem może być wymagana zgoda obojga rodziców (którzy mogą mieć różne punkty widzenia w kwestii udziału ich dziecka w badaniu). Z powodu różnic rozwojowych dziecka, wyjątkowych relacji rodzic-dziecko i możliwych chorób wpływających na długość życia przy wyrażaniu zgody na udział w badaniu musi być uwzględniona złożoność podejmowania decyzji przez rodzinę.

Jak ustanowiono w zasadach American Academy of Pediatrics (AAP), proces uzyskiwania zgody od dziecka wymaga: 1) potwierdzenia, że poziom rozwoju dziecka pozwala mu zdać sobie sprawę z tego, czym jest zdrowie, 2) wyraźnego wyjaśnienia potencjalnego wyniku badań lub leczenia, 3) oceny, czy dziecko rozumie sytuację i czy występują jakiegokolwiek źródła przymusu, 4) potwierdzenia zgody wyrażonej przez dziecko na udział w badaniu.⁹ Dolna granica wieku potrzebna do wyrażania zgody różni się nieco w zależności od danego dziecka i złożoności badania. Trudności w zrozumieniu przez dziecko potencjalnych wyników (badania, leczenia), na przykład śmierci spowodowanej nowotworem, mogą ograniczać szczerą rozmowę, nawet ze starszymi dziećmi.

Pozostaje wiele pytań dotyczących zgody i akceptacji. Czy zdrowe dziecko może być zmuszone przez swoich rodziców do uczestniczenia w badaniach obciążonych minimalnym ryzykiem jako lekcji altruizmu? Jeżeli mamy do czynienia z chorym dzieckiem, to na ile możemy być pewni, że zrozumie ono różnicę między leczeniem a udziałem w badaniach naukowych? Badania genetyczne często pociągają za sobą rodzinne badania bądź gromadzenie biologicznych próbek; jak silny przymus odczuwa dziecko, którego rodzice chcą zapisać rodzinę na takie badania? Czy dziecko potrafi zrozumieć konsekwencje diagnozy choroby genetycznej na lata przed wystąpieniem jej objawów? Jaką potencjalną krzywdę wyrządzi dziecku taka informacja? Czy dla protokołów obserwacyjnych dziecko powinno ponownie wyrażać zgodę na badania, a jeśli tak, to jak często? Czy rodzic może wyrażać zgodę na prowadzenie badań z użyciem próbek biologicznych pobranych od dziecka w przyszłości? Postęp metodologii prowadzenia badań będzie wymagał skrupulatnego przystosowania zasad etycznych i praktyki.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 31, No. 4, April 2010, p. 163: *Pediatrics Research Ethics: Evolving Principles and Practices*, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez *Medical Tribune Polska*. AAP i *Medical Tribune Polska* nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i *Medical Tribune Polska* nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Vollmann J, Winau R. Informed consent in human experimentation before the Nuremberg code. *BMJ*. 1996;313:1445–1449
2. *Trials of War Criminals Before the Nuremberg Military Tribunals Under Control Council Law*. Vol 10. Washington, DC: US Government Printing Office; 1949:181–182
3. *The Thyroid Studies: A Follow-up Report on the Use of Radioactive Maternals in Human Subject Research that Involved Residents of State-operated Facilities within the Commonwealth of Massachusetts from 1943 through 1973*. Boston, Mass: The Working Group on Human Subject Research; 1994
4. World Medical Organization. Declaration of Helsinki. 1964. *Br Med J*. 1996;313:1448–1449
5. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Washington, DC: Department of Health, Education and Welfare; 1979
6. Code of Federal Regulations. Title 45 Public Welfare. Part 46 Protection of Human Subjects. Washington, DC: Department of Health and Human Services. Office for Human Research Protections; 2005
7. Office of Extramural Research. Inclusion of Children Policy Implementation. Washington, DC: United States Department of Health & Human Services. 1998. <http://grants.nih.gov/grants/funding/children/children.htm>
8. Institute of Medicine of the National Academies. *The Ethical Conduct of Clinical Research Involving Children*. Washington, DC: The National Academies Press; 2004
9. American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. *Pediatrics*. 1995;95:314–317

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Bogumiła Milewska-Bobula,
Klinika Noworodkowa, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
w Warszawie

W ostatniej dekadzie obserwuje się wzrost zainteresowania badaniami klinicznymi u dzieci, co wyraża się m.in. publikacjami w czasopismach medycznych, dyskusjami na zjazdach i konferencjach w kraju i za granicą. Przykładem jest komentowany artykuł oraz prawie równocześnie opublikowany raport American Academy of Pediatrics, który ukazał się w czasopiśmie *Pediatrics* pt. „Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations”.

Autor omawianego artykułu, wychodząc z założenia, że medycyna oparta na faktach wymaga podstaw potwierdzonych badaniami, chronologicznie przedstawia historię badań w populacji dziecięcej. Dotychczasowe ograniczenia w prowadzeniu badań w tej grupie wiekowej wynikały z zasad etycznych dotyczących prowadzenia badań na ludziach, czyli zasady dobrovolności i braku przymusu, co doprowadziło do wykluczenia dzieci z udziału w badaniach.

Dopiero opracowana w 1964 r. Deklaracja helsińska (wraz z późniejszymi zmianami) dopuszcza wyrażenie zgody na badania u dzieci przez opiekunów prawnych. Zakłada także, że dobro uczestników badań jest ważniejsze niż interesy nauki i społeczeństwa.

Wcześniejsze przepisy powodujące wykluczenie dzieci z udziału w badaniach sprawiały, że dzieci nie uzyskiwały dostępu do postępu w medycynie. Obecnie szacuje się, że około 50% leków stosowanych u dzieci nie jest swoiście testowanych i autoryzowanych do stosowania u dzieci i dotyczy to aż 90% leków stosowanych u noworodków na oddziałach intensywnej terapii. Większość leków stosowanych u dzieci jest przepisanych drogą ekstrapolacji na podstawie badań prowadzonych u dorosłych. Dzieci traktowane są jak „mali dorośli”. Generalnie prowadzenie badań w grupie pediatrycznej jest utrudnione przez różnice rozwojowe, fizjologiczne i psychologiczne dzieci, większe ryzyko i złożoność procesu podejmowania decyzji przez rodzinę, niedostateczną wiedzę na temat powstawania chorób u dzieci oraz występowanie niektórych chorób wyłącznie u dzieci, a także złożone zagadnienia etyczne i prawne. Obawom związanym z przeprowadzaniem badań u dzieci są jednak przeciwstawiane argumenty etyczne dotyczące podawania leków niete-

stowanych w tej grupie. Dlatego w 2000 r. ustanowiona została rezolucja Rady Europy wzywająca Komisję Europejską do podjęcia działań, aby przystosować nowe produkty i produkty znajdujące się na rynku do swoistych potrzeb dzieci.

W tym celu (na wzór podobnego organu działającego w Stanach Zjednoczonych) w krajach Wspólnoty Europejskiej, w ramach Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Evaluation Agency, EMEA) powołano Komitet Pediatryczny oraz utworzono bazę danych zawierającą listę wszystkich trwających i zakończonych badań pediatrycznych przeprowadzonych we Wspólnocie Europejskiej i w krajach trzecich (Eudra-CT), dzięki którym dostępne są informacje i nadzór nad badaniami.

Zasady prowadzenia badań w populacji pediatrycznej w krajach Wspólnoty Europejskiej regulują rekomendacje: „Ethical considerations for clinical trials on medical products conducted with the pediatric populations”, które ukazały się w 2008 r. Rekomendacje powyższe są implementacją zaleceń wydanych przez Parlament Europejski i Radę jako Dyrektywa 2001/20/EC z dnia 4 kwietnia 2001r. dotycząca zbliżenia przepisów prawnych, postanowień i zastrzeżeń państw członkowskich przy wprowadzaniu zasad prawidłowego prowadzenia badań klinicznych (good clinical practice, GCP) nad produktami leczniczymi przeznaczonymi do zastosowania przez człowieka.

Wszystkie państwa członkowskie na podstawie postanowień wyżej wymienionej Dyrektywy zobowiązane zostały do wprowadzenia w danym kraju przepisów regulujących zasady prowadzenia badań klinicznych.

W Polsce ukazały się między innymi następujące akty prawne:

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem dzieci.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005 r. w sprawie szczegółowych wymagań dobrej praktyki klinicznej.

Ponadto obowiązującym aktem prawnym odnoszącym się m.in. do prowadzenia badań na ludziach jest Ustawa o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996r.

Waga i złożoność zagadnień etycznych w zakresie stosowania leków u dzieci sprawiają, że należy je trak-

tować jako przedmiot najwyższej troski w Europie i na świecie i zapewnić małoletnim szczególną ochronę podczas prowadzenia badań. Najważniejsze zagadnienia etyczne są następujące:

- czy do badań należy włączać zdrowe dzieci?
- co należy sądzić o placebo w badaniach z udziałem dzieci?
- w jaki sposób można sprawdzić, że zgoda jest świadoma?

Powracając do omawianego artykułu, autor zwraca uwagę, że w dobie obowiązujących powszechnie zasad, w badaniach klinicznych w Stanach Zjednoczonych mogą uczestniczyć zdrowe dzieci obciążone ryzykiem nie większym niż minimalne. Chore dzieci mogą być kwalifikowane do badań obciążonych ryzykiem większym niż minimalne, jeżeli potencjalnie dają one dziecku bezpośrednią korzyść, a gdy nie przynoszą żadnej bezpośredniej konkretnej korzyści tylko wtedy, gdy ba-

danie obciążone jest ryzykiem nieznacznie większym w porównaniu do minimalnego i dostarczają niezbędnych informacji na temat choroby czy zaburzenia. Ponieważ stopień ryzyka oceniany jest przez badaczy, mogą istnieć znaczące różnice w jego ocenie. Także świadoma zgoda jest złożoną kwestią w przypadku badań z udziałem dzieci.

Przedstawiony komentarz zawiera aktualnie obowiązujące w krajach członkowskich Unii Europejskiej (także lokalnie w Polsce) przepisy prawne odnoszące się do prowadzenia badań z udziałem ludzi, przede wszystkim w grupie pediatrycznej. Po zapoznaniu się z treścią artykułu, który zawiera pewne uniwersalne informacje, czytelnik będzie miał możliwość upewnienia się, że obecnie zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie panuje tendencja do aktywnego włączania dzieci do udziału w badaniach.

Piśmiennictwo ze str. 55

Piśmiennictwo

1. Peña A, Levitt M. Colonic inertia disorders. *Curr Probl Surg.* 2002; 39:666–730
2. Bax K. Duhamel lecture: the incurability of Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg.* 2006;16:380–384
3. Teitelbaum D, Drongowski R, Chamberlain J, Coran A. Longterm stooling patterns in infants undergoing primary endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1997; 32:1049–1052
4. Levitt M, Martin C, Olesevich M, Bauer C, Jackson L, Peña A. Hirschsprung's disease and fecal incontinence: diagnostic and management strategies. *J Pediatr Surg.* 2009;44:271–277
5. Vande Velde S, Van Biervliet S, Van Renterghem K, Van Laecke E, Hoebeke P, Van Winckel M. Achieving fecal continence in patients with spina bifida: a descriptive cohort study. *J Urol.* 2007; 178:2640–2644
6. Lemelle J, Guillemin F, Aubert D, Guys JM. A multicentre study of the management of disorders of defecation in patients with spina bifida. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18:123–128
7. Bischoff A, Levitt MA, Bauer C, Jackson L, Holder M, Peña A. Treatment of fecal incontinence with a comprehensive bowel management program. *J Pediatr Surg.* 2009;44:1278–1284
8. Peña A, Levitt M. Imperforate anus and cloacal malformations. In: Ashcraft K, Holder T, Holcomb W, eds. *Pediatric Surgery.* 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2005:496–517
9. Kiesewetter W. Imperforate anus II. The rationale and technique of the sacroabdominoperineal operation. *J Pediatr Surg.* 1967; 2:106
10. Rehbein F. Imperforate anus: experiences with abdominoperineal and abdomin-sacro-perineal pull through procedures. *J Pediatr Surg.* 1967; 2:99–105
11. Levitt M, Peña A. Reoperations in anorectal malformations. In: Teich S, Caniano D, eds. *Reoperative Pediatric Surgery.* New York, NY: Humana Press; 2008:311–326
12. Levitt M, Mak G, Falcone R, Peña A. Cloacal exstrophy—pull through or permanent stoma? *J Pediatr Surg.* 2008;43:164–170
13. Levitt M, Soffer S, Peña A. Continent appendicostomy in the bowel management of fecally incontinent children. *J Pediatr Surg.* 1997; 32:1630–1633
14. Malone P, Ransley P, Kiely E. Preliminary report: the antegrade continence enema. *Lancet.* 1990;336:1217–1218
15. Levitt M, Peña A. Laparoscopy in the management of fecal incontinence and constipation. In: Holcomb W, Georgeson K, Rothenberg S, eds. *Atlas of Pediatric Laparoscopy and Thoracoscopy.* Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2008:81–90
16. Gladman M, Scott S, Lunniss P, Williams N. Systematic review of surgical options for idiopathic megarectum and megacolon. *Ann Surg.* 2005;241:562–574
17. Marshall J, Hutson J, Anticich N, Stanton M. Antegrade continence enemas in the treatment of slow-transit constipation. *J Pediatr Surg.* 2001;36:1227–1230
18. Scarpa M, Barollo M, Keighley M. Ileostomy for constipation: long-term postoperative outcome. *Colorectal Dis.* 2005;7:224–227
19. DeLorenzo C, Flores A, Reddy S, Hyman P. Use of colonic manometry to differentiate causes of intractable constipation in children. *J Pediatr.* 1992;120:690–695
20. Caluwe DD, Yoneda A, Akl U, Puri P. Internal anal sphincter achalasia: outcome after internal sphincter myectomy. *J Pediatr Surg.* 2001; 36:736–738
21. Sarna S, Bardakjian B, Waterfall W, Lind J. Human colonic electric control activity. *Gastroenterology.* 1980;78:1526–1536
22. Cook B, Lim E, Cook D. Radionuclear transit to assess sites of delay in large bowel transit in children with chronic idiopathic constipation. *J Pediatr Surg.* 2005;40:478–483
23. Martucciello G, Pini Prato A, Puri P, et al. Controversies concerning diagnostic guidelines for anomalies of the enteric nervous system: a report from the Fourth International Symposium on Hirschsprung's Disease and Related Neurocristopathies. *J Pediatr Surg.* 2005; 40:1527–1531
24. Peña A, El-Beheiry M. Megasigmoid—a source of pseudo-incontinence in children with repaired anorectal malformations. *J Pediatr Surg.* 1993;28:1–5