

Il re nudo nella pandemia: sulla produzione e comunicazione del sapere scientifico ai tempi di SARS-CoV-2

CAMILLA ALDERIGHI¹, RAFFAELE RASOINI¹

¹Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze.

Pervenuto il 14 giugno 2020. Accettato il 15 giugno 2020.

Riassunto. La pandemia da SARS-CoV-2 ha sollevato il velo sulle modalità di sviluppo e comunicazione del sapere scientifico. Il pregiudizio verso l'azione, unito a interessi economici, accademici e di risonanza mediatica ha contribuito a generare e diffondere informazioni inaffidabili su alcuni ipotetici interventi terapeutici verso CoViD-19. La cosiddetta "infodemia" che ne è risultata non solo ha indebolito la capacità delle persone di prendere decisioni di salute informate, ma ha anche condizionato la generazione di nuove evidenze scientifiche attraverso la violazione del principio di equidistanza. Tuttavia, la stessa infodemia ha ulteriormente illuminato la necessità che le persone, correttamente informate, partecipino al processo di generazione e diffusione della ricerca di valore. Attraverso uno studio randomizzato e controllato, il progetto Informed Health Choices ci ha dimostrato che non è impossibile né donchisciottesco orientare meglio la popolazione sulle scelte di salute fin dalla scuola primaria. Competenze simili dovrebbero essere disseminate a tutti attraverso risorse selezionate e validate per la loro capacità di fornire informazioni affidabili sugli effetti dei trattamenti.

The naked king in the pandemic: about the production and communication of scientific knowledge at the time of SARS-CoV-2.

Summary. The SARS-CoV-2 pandemic has lifted the veil about how medical knowledge is produced and disseminated. Action Bias, together with economic, academic and media-related interests, has concurred to generate and spread low-value and even unreliable information about some hypothetical therapeutic interventions for CoViD-19. Not only this "infodemic" has weakened people's ability to make informed health choices, but it also has influenced the process of new evidence generation through the violation of the equipose principle. The CoViD-19 infodemic has further highlighted the need for reliable health information and for people to enter the process of understanding and promoting valuable research. Through a randomized controlled trial, the Informed Health Choices project has shown that it is not impossible neither quixotic to better orient people about health choices since primary school. Similar competencies should be disseminated to everyone through sources that are selected and validated for their capability of reporting evidence based health information about the effects of treatments.

«Uno scienziato che non sappia spiegare quello che sta facendo a un bambino di 8 anni è un ciarlatano»
Kurt Vonnegut, *Ghiaccio-nove*, 1966

John e Julie sono due bambini. John dice a Julie: "Ieri avevo mal di pancia e così ho bevuto un infuso di erbe. Poco dopo, il mal di pancia è scomparso. Quindi, bere un infuso di erbe fa passare il mal di pancia!"

"Ma no," risponde Julie, "Si tratta solo della tua esperienza personale! Magari il mal di pancia ti sarebbe passato lo stesso, anche senza bere l'infuso di erbe. Senza un confronto, non possiamo sapere se è stato l'infuso a farti passare il mal di pancia!"

"Un confronto?"

"Sì. Prendi un gruppo di bambini con il mal di pancia e, con il lancio di una moneta, dividilo in due gruppi. Dai a un gruppo l'infuso di erbe e all'altro dell'acqua colorata, cioè un liquido uguale all'infuso nell'aspetto e nel sapore, anche se è solo acqua. Ma, mi raccomando, i bambini che partecipano non devono sapere se stanno bevendo infuso di erbe o acqua perché questo potrebbe influenzarli e quindi falsare tutto il confron-

to! Alla fine, contando i bambini che stanno meglio nei due gruppi, scoprirai se veramente l'infuso di erbe fa passare il mal di pancia rispetto all'acqua".

Di esempi simili a questo, diretti a un target di bambini intorno ai 10 anni, è ricco "Il Libro delle Decisioni sulla Salute"¹, fumetto didattico scritto dal gruppo Informed Health Choices (www.informedhealthchoices.org), finalizzato a educare le persone a prendere decisioni informate sulla salute fin dalla scuola primaria. Attraverso la storia di due bambini, il fumetto insegna quali domande porre per capire se un'affermazione sulla salute ha o meno una base corretta, come valutare se le prove emerse dai confronti fra i trattamenti (ovvero studi controllati e randomizzati) sono affidabili e, infine, come approdare a decisioni informate sulla salute.

Forse mai come in questi ultimi mesi sono finiti sotto i riflettori sia la carenza di queste competenze

sia il loro incalcolabile valore. La singolarità delle circostanze che tutto il mondo si è trovato ad affrontare a causa della pandemia da SARS-CoV-2 ha sollevato il velo sulle modalità di produzione e diffusione del sapere medico-scientifico: argomenti che fino a poco tempo fa erano circoscritti all'interesse degli addetti ai lavori, negli ultimi mesi si sono imposti al centro dell'attenzione della popolazione generale. E, quando gli occhi di molte persone si rivolgono all'unisono verso un punto, quel punto risulta amplificato nei dettagli, come se si trovasse sotto una lente di ingrandimento.

Fin dall'inizio della pandemia, abbiamo osservato come molti medici abbiano promosso l'adozione di terapie a uso compassionevole e di terapie *off label*, ovvero terapie già impiegate per altre patologie, ma non ancora esaminate in studi randomizzati nell'ambito della CoViD-19. Di fatto, ai pazienti è stata somministrata una notevole varietà di farmaci (tra cui idrossiclorochina, remdesivir, lopinavir/ritonavir, eparina, azitromicina, tocilizumab) in combinazioni e dosaggi tanto variabili quanto i numerosi protocolli ospedalieri senza che, per la maggioranza di questi farmaci, fossero disponibili prove scientifiche solide a supporto del fatto che assumerli facesse più bene che male. Per esempio, le prime evidenze scientifiche affidabili sull'idrossiclorochina, un farmaco utilizzato in maniera estesa nei mesi scorsi, risalgono a uno studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine* a inizio giugno². E si tratta di evidenze a sfavore del suo impiego.

In maniera sempre più evidente con il passare dei giorni, questo pregiudizio a favore dell'azione si è aggregato a interessi economici, di pubblicazione accademica e di risonanza mediatica, in un'interazione sfaccettata e complessa il cui risultato netto è stato la generazione, la diffusione e l'amplificazione di una serie di informazioni su ipotetici interventi terapeutici contro SARS-CoV-2, molte delle quali risultate poco utili o addirittura inaffidabili.

Per esempio, Desai e Gyawali³ hanno messo in evidenza che, su 49 studi randomizzati di fase III presenti su *clinicaltrials.gov* e riguardanti terapie per CoViD-19, solo 28 prevedevano un gruppo placebo e solo 3 esaminavano la mortalità totale o mortalità per tutte le cause come esito clinico (obiettivo invece lapalissiano se vogliamo misurare l'efficacia di un trattamento nei confronti di una malattia potenzialmente mortale).

Un'altra analisi, questa volta da parte di *Retraction Watch*, database che si occupa di raccogliere gli articoli scientifici sottoposti a ritiro della pubblicazione, ha messo in luce come, negli ultimi 3 mesi, ben 22 articoli scientifici su CoViD-19 – alcuni dei quali comparsi persino sulle principali riviste mediche del mondo – sono stati oggetto di ritiro della pubblicazione⁴.

Appare chiaro perché, in molti, abbiano associato al termine medico "pandemia" il termine metaforico "infodemia", ovvero una pandemia di informazioni di scarso valore ottenute da prove di scarso valore che ha probabilmente contribuito ad alimentare, come è

già successo nell'ambito di altre epidemie del passato, la carenza di fiducia da parte delle persone nei confronti dell'attendibilità del lavoro dei ricercatori⁵.

Se la pandemia da CoViD-19 ha messo in evidenza il bisogno di terapie efficaci e vaccini, la contemporanea infodemia ha risvegliato nelle persone il bisogno di informazioni e di azioni sulla salute che siano solide e affidabili, ovvero ottenute mediante giusti confronti, altrimenti detti "studi randomizzati" e "controllati".

Perché è così importante, per la nostra salute, che le prove (a favore o a sfavore) dell'efficacia di un trattamento derivino da giusti confronti fra i trattamenti e quando invece si può farne a meno?

L'impiego nella pratica medica di terapie non ancora sperimentate tramite giusti confronti sarebbe giustificato solo nel caso in cui le terapie in questione avessero un'efficacia molto ampia e molto evidente, simile a quella dell'impiego dei paracadute in aviazione. Indossare un paracadute, come noto, è un trattamento molto efficace, dal momento che questa pratica riduce la probabilità di morire per la caduta da un aeroplano dal 99,999% allo 0,0011%.

Peccato che, nella medicina contemporanea, la grande maggioranza dei nuovi trattamenti – e la cura della maggior parte delle infezioni virali non fa eccezione – non sia affatto assimilabile al caso dei paracadute⁶, bensì abbia effetti di entità marginale che, per essere messi in evidenza, necessitano di essere esaminati nell'ambito di studi controllati e randomizzati. Per esempio, in una rassegna di più di 80.000 pratiche mediche estratta dal database Cochrane⁷, un solo trattamento è stato correlato a un effetto davvero ampio sulla mortalità, con una riduzione del rischio assoluto di quest'ultima del 33% (comunque, ben lontana dal 99.999%).

Ma c'è chi comunque sostiene: "Perché dovrei sottoporre i miei pazienti a un esperimento rischianando di somministrare loro un placebo anziché un farmaco potenzialmente salvavita? Voi (quelli che preferiscono aspettare i risultati degli studi randomizzati) somministrereste un placebo a voi stessi, ai vostri familiari?"

La risposta l'ha già data Julie con il suo semplice esempio. Se mi viene somministrata una terapia per la CoViD-19, di cui non è nota l'efficacia, senza un confronto non ho modo di sapere se è stata quella terapia a farmi o a non farmi guarire. Invece, grazie a un giusto confronto, posso essere più sicuro degli effetti che quella terapia ha avuto sulla mia salute.

Ma non è anti-etico somministrare un placebo (quindi niente, per come viene inteso da molti) a un gruppo di persone e un farmaco "vero" a un altro gruppo? No, tutt'altro: più volte, nell'ambito di studi randomizzati, è capitato che gli esiti migliori siano stati osservati proprio nel gruppo placebo o che comunque non sia stata rilevata tra i gruppi alcuna differenza. Inoltre, spesso, "placebo" non equivale a "niente": per esempio, il braccio placebo degli studi sul trattamento delle forme moderate e gravi di CoViD-19 comprende tutte quelle cure standard in ambito intensivo, frutto di prove scientifiche solide e

consolidate nella pratica, come per esempio la cura della sindrome da distress respiratorio acuto.

Infine, se vengo arruolato in uno studio randomizzato e finisco nel gruppo con gli esiti peggiori, ho la possibilità che, grazie al confronto, i ricercatori se ne rendano conto durante lo svolgimento dello studio stesso e permettano al gruppo sfavorito di passare a quello in cui sono stati osservati gli esiti migliori.

Assimilare questi concetti è importante per le persone, non solo per prendere migliori decisioni di salute, ma anche perché gli effetti delle informazioni scorrette vanno ben oltre l'impatto immediato della generazione di un sapere non utile per la salute pubblica. Essi condizionano, infatti, anche la produzione e comunicazione futura del sapere proprio attraverso la perdita di uno dei suoi prerequisiti, il cosiddetto *principle of equipoise* o "principio di equidistanza". Il principio di equidistanza rappresenta una base etica essenziale per la ricerca medica, ovvero quello stato di incertezza bilanciata tra due trattamenti grazie al quale si possono assegnare, in tutta serenità, i pazienti di uno studio a uno qualsiasi dei due o più bracci previsti, senza presupporre che uno di questi sia superiore all'altro prima del confronto. In definitiva, l'incertezza definisce il terreno necessario perché nuovo sapere possa svilupparsi grazie a una iniziale equanimità: non ravvedendo in alcuno di questi interventi un "effetto paracadute" e non sapendo a priori quale intervento possa definirsi superiore a un altro, li posso serenamente mettere a confronto.

Purtroppo, la produzione e la comunicazione scorretta della conoscenza scientifica finiscono per violare anche questo fragile principio.

Se studi dal disegno discutibile si traducono in informazioni poco affidabili e queste vengono amplificate da alcuni medici, da alcuni media e persino da alcuni esponenti politici, il principio di equidistanza viene minato alla base: l'interesse delle persone viene polarizzato verso il trattamento più pubblicizzato e questo rende eticamente difficile portare avanti studi di confronto magari più solidi.

Per esempio, l'ultimo studio clinico randomizzato su remdesivir ha mostrato che aggiungere questo antivirale alla cura standard, rispetto alla sola cura standard, riduce la durata di malattia di circa 4 giorni⁸. Un esito clinico da non sottovalutare nell'ambito di una malattia che può essere di lungo corso. Tuttavia, vi è grande differenza tra ridurre la durata di una malattia potenzialmente mortale e ridurne la mortalità. Su quest'ultimo punto non abbiamo dati certi, o meglio, abbiamo al momento soltanto un trend dei risultati che potrebbe sembrare promettente. Insomma, una certezza spuntata.

Eppure, questo debole risultato, pubblicato su importanti riviste mediche e amplificato dai media, rischia di diventare enorme agli occhi di molti medici e dei pazienti che dovranno scegliere se arruolarsi o meno negli studi ancora in corso – magari dalle premesse metodologiche anche migliori – su remdesivir. Una volta venuto meno il principio di equidistanza accetteranno i pazienti il "rischio" potenziale di esse-

re arruolati in un braccio placebo? E, alla luce di questi dati, sarà più o meno semplice per i comitati etici, i medici, i ricercatori proseguire le sperimentazioni in corso o iniziarne di nuove?

L'attenzione che questa pandemia ha spostato sulla ricerca medica dovrebbe costituire un punto di partenza per veicolare questi messaggi a tutti, soprattutto ai non addetti ai lavori, ai pazienti, alle persone.

Troppe e imprevedibili sono le circostanze che deviano i fiumi dai loro corsi, tanto che diventa poco praticabile arginare, solo dall'interno, la ricerca medica scorretta, quella poco utile e persino quella fraudolenta. Ma un paziente informato potrà sempre rifiutarsi di entrare in una sperimentazione che non presenti determinati requisiti o di assumere una terapia per la quale non esistano sufficienti prove di efficacia. Se la salute delle persone è lo scopo principale della ricerca medica, allora devono essere le persone i principali alleati della ricerca nel riconoscerne il valore.

Non è impossibile né donchisottesco orientare al meglio la popolazione sulle decisioni di salute e il progetto Informed Health Choices ce lo ha dimostrato proprio attraverso un giusto confronto: in uno studio randomizzato condotto in 120 scuole ugandesi, i bambini sottoposti, tramite il fumetto didattico, agli insegnamenti dei cosiddetti "concetti chiave sulla salute" sono risultati più orientati e più informati riguardo alle decisioni di salute rispetto a coloro che non avevano ricevuto questi insegnamenti⁹.

Competenze simili dovrebbero essere diffuse a tutti, per esempio attraverso canali di comunicazione per la popolazione selezionati e validati per la loro capacità di fornire informazioni affidabili sui trattamenti.

Se la ricerca medica rimane isolata in una bolla impermeabile alla popolazione e lascia tuttavia permeabile chi rimane fuori alla comunicazione scorretta, alle false speranze e alle iperboli, la ricerca stessa avrà perso il suo scopo primario.

Sta a noi medici, ricercatori, editori, decisori sanitari, giornalisti promuovere i risultati della ricerca medica utile e onesta, come anche diffondere correttamente i risultati di questa ricerca alle persone così da poter promuovere decisioni di salute che siano informate e al tempo stesso non allineate ad altri interessi che non siano quelli della salute stessa.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. The Informed Health Choices Group. The Health Choices Book: learning to think carefully about treatments. A health science book for primary school children. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2016.
2. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2016638.
3. Desai A, Gyawali B. Endpoints used in phase III randomized controlled trials of treatment options for COVID-19. *EClinicalMedicine* 2020; 100403.

4. Retraction Watch: tracking retractions as a window into the scientific process. Retracted coronavirus (COVID19) papers. Disponibile su: <https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/>
5. Aksoy CG, Eichengreen B, Saka O. Revenge of the experts: will COVID-19 renew or diminish public trust in science? Systemic Risk Centre, Discussion Paper No 96 May 2020.
6. Hayes MJ, Kaestner V, Mailankody S, et al. Most medical practices are not parachutes: a citation analysis of practices felt by biomedical authors to be analogous to parachutes. *CMAJ open* 2018; 6: E31-E38.
7. Pereira TV, Horwitz RI, Ioannidis JP. Empirical evaluation of very large treatment effects of medical interventions. *JAMA* 2012; 308: 1676-84.
8. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19- Preliminary report. *N Eng J Med* 2020; NEJMoa2007764.
9. Nsangi A, Semakula D, Oxman AD, et al. Effects of the Informed Health Choices primary school intervention on the ability of children in Uganda to assess the reliability of claims about treatment effects: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 374-88.