



Perspective

Dal New England Journal of Medicine | 28 aprile 2020

COVID-19 — UN PROMEMORIA PER LA RAGIONE

di Ivry Zagury-Orly, B.Sc., e Richard M. Schwartzstein, M.D.

Quanto durerà questa pandemia? Quando troveremo una cura o un vaccino? Quale farmaco dovremmo dare ai pazienti? Rimarremo senza dispositivi di protezione individuale? Quando torneremo al lavoro? Ci troviamo in un tempo di grande incertezza, economica, sociale e medica. Davanti a una crisi, Lee Iacocca, che fu dirigente di un gruppo automobilistico, disse una volta: “Dunque cosa facciamo? Qualsiasi cosa, qualcosa... Se mandiamo tutto a rotoli, ricominciamo da capo. Proviamo qualcos’altro. Se aspettiamo fino a quando avremo soddisfatto tutte le incertezze, può essere troppo tardi”. Allo stesso modo, nel turbine della Grande Depressione, Franklin Roosevelt annotava: “Scegli un metodo e provalo. Se fallisce, ammettilo con sincerità e provane un altro. Ma ad ogni modo, prova a fare qualcosa”. Un approccio “per tentativi ed errori” può essere indicato negli affari e nella politica, ma dovrebbe essere applicato alle decisioni da prendere durante una pandemia?

Proprio nel momento in cui prendiamo atto che il mondo ora appare strano e che i medici sono soggetti alle ansietà umane, dovremmo ricordare di accettare l’incertezza in modo razionale, e stare attenti alle potenziali conseguenze sgradite del nostro desiderio istintivo di vedere dei modelli in ciò che può essere una coincidenza casuale.

La nostra missione di guaritori, in una situazione come la pandemia Covid-19, ci fa sentire obbligati a fare qualcosa. Ma come medici formati secondo il metodo scientifico, siamo impegnati a praticare la medicina basata sulle evidenze, che si fonda sulla capacità di interpretare gli studi scientifici su presunti progressi di tipo diagnostico e terapeutico. Dobbiamo conservare un sano scetticismo e ricordare il principio dell’equilibrio clinico, soprattutto nel considerare interventi che possono recare danno¹. Altrimenti, nel nostro sforzo di “fare bene” per i nostri pazienti possiamo cadere preda di pregiudizi cognitivi ed errori terapeutici².

Quando siamo in sovraccarico di informazioni ed ansia legata all’incertezza, cresce la nostra tendenza a preferire – in modo improprio - informazioni acquisite di recente, perché è facile richiamarle alla

¹ Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. N Engl J Med 1987;317:141-145.

² Simpkin AL, Schwartzstein RM. Tolerating uncertainty — the next medical revolution? N Engl J Med 2016;375:1713-1715.

mente – un’euristica conosciuta come pregiudizio di disponibilità³. Siamo portati a pensare “Ieri ho parlato con una collega in Italia che mi ha riferito di un suo paziente con un problema di ossigenazione dovuto a coaguli nei polmoni”, e questo ci porta a decidere: “Ora somministrerò trombolitici”.

Allo stesso modo, la sensazione di urgenza nel dover fare qualcosa può aumentare la probabilità di “ancoraggio”³ – ovvero di fermare anzitempo il nostro processo decisionale, prima di avere esplorato alternative ragionevoli: “La paziente è risultata negativa a tre tamponi per il Coronavirus, ma non importa – sono sicuro: è quello che ha”.

E il pregiudizio di conferma ci porta a focalizzarci sulle informazioni che rafforzano i nostri preconcetti, a spese delle informazioni opposte. Vediamo un paziente con ipotensione e una frazione di eiezione ridotta all’ecocardiografia e presumiamo che abbia una cardiomiopatia correlata a Covid-19, nonostante le anomalie rilevanti dell’ECG e una storia di malattia coronarica.

In un tempo in cui la bilancia tra razionale ed emotivo è inclinata sul lato dell’emotività, cominciamo a fare un affidamento più forte sugli aneddoti, in particolare le esperienze personali che possono avere un peso eccessivo nella nostra mente. I giornalisti usano il potere delle storie per creare una connessione con i lettori e pungolare le loro emozioni. Dai medici, formati come uomini di scienza, ci si aspetta che nelle decisioni cliniche seguano un approccio guidato da ipotesi, razionale e basato sulle evidenze. Ma anche noi possiamo subire l’influsso delle storie, sotto lo stress di una crisi.

In tutto il mondo la gestione di SARS-CoV-2 si è principalmente basata su terapie di supporto, e ad oggi per nessuna terapia specifica è stata scientificamente provata una riduzione della mortalità. I medici trattano i pazienti - con una generosità senza risparmio - impiegando farmaci come cloroquina, idrossicloroquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir e gli inibitori dell’interleuchina-6 al di fuori degli utilizzi indicati e approvati e senza protocolli di studio, con poche evidenze scientifiche a sostenere la loro somministrazione, al di là dell’extrapolazione da studi in vitro che rivelano le loro proprietà antivirali e antinfiammatorie⁴. A parte i possibili effetti collaterali di farmaci quali l’idrossicloroquina e gli inibitori dell’interleuchina-6, che comprendono, rispettivamente⁴, aritmie cardiache fatali e la possibilità di un peggioramento dell’infezione, prescrivere farmaci sulla base di case reports non aiuta molto a far progredire la scienza o a metterci in grado di combattere future riprese del Coronavirus.

Inoltre, il forte desiderio di provare nuovi rimedi, privi di evidenze documentate, può distogliere gli operatori sanitari dall’offrire ai pazienti terapie di supporto della migliore qualità possibile. Le evidenze sulle cure palliative in oncologia, che in alcune tipologie di cancro avanzato sono associate a un’aspettativa di vita più lunga rispetto alle terapie intensive, chiariscono il valore delle terapie di supporto mirate.

Gli ultimi tassi di sopravvivenza dei pazienti USA con insufficienza respiratoria dovuta a Covid-19 sono migliori di quelli registrati inizialmente, verosimilmente perché prestiamo maggiore attenzione ai fondamentali della cura per la sindrome da distress respiratorio acuto. Solo di recente si è dato il via a trial controllati randomizzati sugli interventi terapeutici per Covid-19⁴. L’approccio “cos’hai da perdere?”, un pretesto comune tra le famiglie disperate, deve essere bilanciato dalla massima del giuramento ippocratico: “innanzitutto, non recare danno”.

³ Tversky A, Kahneman D. Judgment under uncertainty: heuristics and biases. Science 1974;185:1124-1131.

⁴ Kalil AC. Treating COVID-19 — off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. JAMA 2020 March 24 (Epub ahead of print).

Procurare un danno nel nostro sforzo di fare qualcosa non è senza precedenti. Secondo una revisione sistematica sugli effetti dei trattamenti nella passata epidemia di coronavirus (SARS-CoV) del 2003, quattro studi hanno accertato che ribavirin può nuocere ai pazienti infetti⁵. Più di un terzo dei pazienti trattati con ribavirin ha sviluppato anemia emolitica, ma l'assenza di un gruppo di controllo non ha permesso di escludere la possibilità che l'infezione stessa avesse causato questa complicazione. Ancora più allarmante, dei 29 studi sull'uso di steroidi, 25 non sono stati risolutivi: in molti casi, a causa di relazioni incongruenti o mancanza di un gruppo di controllo, lo studio non ha portato a conclusioni sull'efficacia del trattamento, e 4 studi hanno suggerito possibili danni⁵. La "sete" di un trattamento in un periodo pieno di dubbi ha condotto a studi viziati che possono aver contribuito a produrre conseguenze negative sul piano fisico, sociale ed economico.

Malgrado la tentazione di offrire una speranza usando rimedi non testati, dovremmo invece fare pressione per studi che soddisfino gli standard necessari ad ottenere conclusioni ragionevoli in termini di efficacia – a dire il vero un compito difficile durante una crisi. Ora siamo impegnati, ad esempio, in un trial randomizzato, controllato, in cieco, di remdesivir, un nuovo antivirale, oltre che di un farmaco che inibisce l'azione dell'interleuchina-6, ma abbiamo resistito al pretesto di comunicare successi aneddotici; lo ricacciamo indietro perché non è così che si fa scienza.

Anche l'ansia e la paura del contagio, nonostante le evidenze sull'efficacia dell'uso di dispositivi di protezione individuale, possono modificare le modalità di cura. I medici sono stati infettati da SARS-CoV-2, ma spesso è poco chiaro se l'infezione andasse attribuita a un'esposizione lavorativa o a un contatto al di fuori dell'ospedale. Fino ad ora i livelli di contagio tra gli operatori sanitari non sembrano differenti tra chi lavora in reparti con pazienti Covid positivi e chi no. Eppure alcune visite mediche vengono condotte senza che lo specialista parli con il paziente o lo esamini. Alcune procedure sono ritardate o rinviate in base all'estrapolazione da casi aneddotici di una possibile esposizione.

Uno di noi (R.M.S.) ha cominciato la sua carriera all'inizio dell'epidemia di Aids. Nessuno sapeva esattamente come si trasmetteva la malattia, che era universalmente fatale; fra i medici e gli infermieri l'ansia era elevata. Eppure, con le dovute precauzioni, abbiamo dovuto effettuare interventi chirurgici, broncoscopie e altre procedure invasive. Le reazioni emotive sono comprensibili, ma dobbiamo fare appello alla ragione se intendiamo svolgere il nostro lavoro in modo efficace.

Finora nella pandemia Covid-19 abbiamo osservato che la gestione terapeutica è stata avviata e modificata in base a case report individuali e all'opinione del medico, piuttosto che a trial randomizzati. In questi tempi incerti i medici diventano preda di errori cognitivi e senza rendersene conto fanno affidamento su esperienze limitate, sia loro che di altri, invece che sulla ricerca scientifica. Siamo convinti che i medici debbano agire con equilibrio clinico. Dovremmo diffidare di qualsiasi supposta strategia terapeutica finché non siano state raccolte sufficienti evidenze statistiche che possano convincere ogni "medico di ampie vedute informato dei risultati" che un trattamento è superiore a un altro¹.

Stiamo vivendo una crisi biopsicosociale senza precedenti; i medici devono essere la voce della ragione e dare l'esempio. Dobbiamo ragionare criticamente e riflettere sui pregiudizi che possono influenzare il nostro pensiero, valutare criticamente le evidenze nel decidere come curare i pazienti, e usare le osservazioni aneddotiche solo per far nascere ipotesi per sperimentazioni che vanno condotte con equilibrio clinico. Dobbiamo agire in modo rapido ma accurato, con prudenza e ragione.

⁵ Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med 2006;3(9):e343-e343.