

Produzione dell'incertezza: salvaguardia della salute pubblica nell'era della confutazione dell'evidenza scientifica e della difesa del prodotto

David Michaels

Produrre incertezza su mandato di grandi affaristi si sta rivelando un affare. Le aziende di "difesa del prodotto" sono diventate grandi esperti e consulenti di successo in epidemiologia, biostatistica e tossicologia. Il lavoro di queste aziende ha con la scienza la stessa relazione che la ditta Arthur Anderson ha con i bilanci, o per lo meno che aveva prima della bancarotta in seguito al caso Enron

Nel marzo 2002, un reattore nucleare vicino a Toledo, nell'Ohio, giunse ad un soffio da un enorme rilascio di materiale nucleare, probabilmente il peggiore incidente di questo tipo nella storia degli Stati Uniti. Acqua miscelata con acido borico aveva eroso cinque pollici di acciaio lasciando solo uno strato sottile per contenere l'acqua nella testata del reattore nucleare Davis-Besse. Quando gli ispettori per la sicurezza videro la testata, l'ultimo strato di acciaio era a stento in grado di contenere il refrigerante fortemente pressurizzato.

Tre mesi più tardi, altri due reattori manifestarono lo stesso problema. Dopo avere studiato la situazione, la Commissione Legislativa per l'Energia Nucleare (*U.S. Nuclear Regulatory Commission - NRC*) ritenne estremamente probabile l'esistenza di rotture nel sistema di refrigerazione nell'impianto dell'Ohio e chiese la chiusura volontaria di tutti gli impianti dello stesso tipo, su tutto il territorio nazionale, per poterli ispezionare. L'operatore del Davis-Besse rifiutò e l'*équipe* della NRC preparò un ordine chiedendo che l'impianto venisse chiuso ed ispezionato. Ma quell'ordine non venne mai evaso. Preoccupato di proteggere la salute finanziaria dell'operatore, il responsabile della NRC richiese la "certezza assoluta" che la testata nucleare fosse danneggiata, prima di ordinare la chiusura e l'ispezione dell'impianto, certezza che si poteva ottenere solo con la chiusura e con l'ispezione (*Office of the Inspector General US Nuclear Regulatory Commission, 2002*).

La certezza assoluta è molto rara nel campo della medicina e della sanità pubblica. I nostri programmi di sanità pubblica non saranno efficaci se per poter agire occorre la certezza assoluta; bisogna considerare sufficiente la migliore evidenza disponibile. Eppure, in sanità pubblica, assistiamo ad una crescente richiesta di prove, anziché di precauzioni (Michaels 2005). La comprensione della malattia nell'uomo rappresenta una delle maggiori sfide scientifiche. I ricercatori non possono sperimentare sull'uomo le sostanze tossiche per vedere quale dose causi il cancro. Dobbiamo quindi utilizzare gli "esperimenti naturali" in cui si sono già verificate le espo-

sizioni. In laboratorio possiamo usare solo gli animali. Sia gli studi epidemiologici che quelli sperimentali comportano molte incertezze: i ricercatori devono estrapolare dall'evidenza di uno specifico studio per trarre inferenze causali e raccomandare misure protettive. La certezza assoluta è raramente un'opzione. I nostri programmi legislativi non saranno efficaci se prima di agire viene richiesta tale prova; bisogna considerare sufficiente la migliore evidenza disponibile.

LA STRADA DELL'INDUSTRIA DEL TABACCO

Anni fa un dirigente dell'industria del tabacco scrisse pubblicamente lo slogan perfetto per la campagna di disinformazione dell'industria per la quale lavorava: "Il dubbio è il nostro prodotto" (*Smoking and health proposal. Brown & Williamson, accessed July 5, 2006*). Nel caso del tabacco, si vede che il dubbio portava il pubblico ad una dipendenza inferiore di quanto facesse la foglia di tabacco, e l'industria alla fine abbandonò questa sua strategia. Io definisco questa strategia come la "produzione del dubbio" (Michaels 2005) e, nel corso degli anni, nessuna industria ha mai prodotto più incertezze dell'industria del tabacco. Seguendo una strategia messa a punto negli anni '50 dalla società di pubbliche relazioni Hill & Knowlton, che per decenni ha prodotto incertezza per conto di varie industrie, *Big Tobacco* finanziava i ricercatori per contrastare il crescente consenso sull'associazione tra fumo e tumore del polmone ed altri effetti sulla salute. La campagna di questa industria verteva su tre messaggi principali: i rapporti causa-effetto non sono stati stabiliti in maniera definitiva; i dati statistici non forniscono le risposte; sono necessari altri studi. Ancora nel 1989, nel corso di una trasmissione televisiva nazionale, una portavoce contestava l'affermazione che il tabacco potesse causare il tumore del polmone con l'affermazione "... sono solo statistiche. La relazione causale tra fumo e tumore del polmone non è stata ancora stabilita" (Brennan 1989).





L'industria fece anche una sua rivista "scientifica", *Tabacco e ricerca sulla salute*, il cui criterio per l'inclusione degli articoli era molto semplice: "il tipo di storia più importante è quello che mette in dubbio la teoria del rapporto causa ed effetto di fumo e malattia". Le linee guida editoriali stabilivano che i titoli "dovessero puntare in modo deciso al concetto: Controversia! Contraddizione! Altri fattori! L'ignoto!" (Thomson 1968).

Fu presto chiaro che il dubbio creava nel pubblico una dipendenza minore rispetto a quella del tabacco e così alla fine l'industria abbandonò questa strategia. Comunque, questa strategia riuscì a ritardare per decenni la protezione della salute pubblica e l'indennizzo delle vittime del tabacco. Le pratiche perfezionate dai dirigenti dell'industria del tabacco e delle pubbliche relazioni sono tuttora vive e vegete. Sull'esempio del tabacco, altre industrie hanno scoperto che i dibattiti scientifici sono molto più facili e molto più efficienti dei dibattiti politici, come testimoniato anche dal dibattito sul riscaldamento globale. Molti studi collegano l'attività umana, specialmente la combustione di carburanti fossili, con il riscaldamento globale (*National Academy of Sciences*, 2003). Aspettare di avere la certezza assoluta che l'accumulo di gas serra porterà a drammatici cambiamenti del clima sembra molto più rischioso e potenzialmente molto più costoso rispetto ad un'azione immediata per controllare le cause del riscaldamento globale. Coloro che si oppongono ad un'azione di prevenzione, guidati dall'industria dei carburanti fossili, evitano invece questo dibattito politico, sfidando la scienza con una classica campagna per l'incertezza. Vorrei soltanto citare le raccomandazioni rivolte nel 2003 da Frank Luntz, un consulente politico, ai suoi clienti. Nello scritto "Per vincere il dibattito sul riscaldamento globale" Luntz affermava: "Gli elettori credono che non vi sia consenso nella comunità scientifica. Se il pubblico arrivasse a credere che gli argomenti scientifici sono accertati, il loro punto di vista cambierebbe. Pertanto è necessario che voi continuiate a mantenere la questione dell'assenza di certezza scientifica come argomento

principale del dibattito. Il dibattito scientifico sta giungendo alla sua conclusione (contro di noi), ma non è ancora chiuso. C'è ancora uno spiraglio per mettere in dubbio la scienza." (Luntz F., Memo on the July 5, 2006).

I mezzi di comunicazione hanno dedicato molto spazio alle macchinazioni politiche che esistono dietro al dibattito sul riscaldamento globale e tutti noi conosciamo il comportamento dell'industria del tabacco. Sono tuttavia meno note le campagne elaborate per mettere in dubbio gli studi che documentano gli effetti sulla salute derivanti dall'esposizione a berillio, piombo, mercurio, cloruro di vinile, cromo, benzene, benzidina, nichel e ad una lunga lista di altre sostanze tossiche e di farmaci. In effetti, è molto improbabile che le conoscenze scientifiche alla base di iniziative legislative per la salute pubblica e per l'ambiente non vengano messe in discussione, qualunque sia la forza della loro evidenza.

Fino a che punto si può arrivare con il ridicolo? La comunità scientifica concorda sul fatto che le radiazioni ultraviolette ad ampio spettro (UV), solari o da lampade, causano il tumore della pelle. Eppure, alcune associazioni di categoria che rappresentano gli interessi dei produttori di lampade UV hanno tentato di cambiare la definizione stessa di "cancerogeno", confutando l'evidenza scientifica (NTP 2000, 9). Produrre incertezza su mandato di grandi affaristi si è rivelato a sua volta un grande affare. Le aziende di "difesa del prodotto" sono diventate grandi esperti, adepti e consulenti di successo in epidemiologia, biostatistica e tossicologia. Il lavoro di queste aziende per la difesa del prodotto ha con la scienza la stessa relazione che la Ditta Arthur Anderson ha con i bilanci - o per lo meno che aveva prima della bancarotta in seguito al caso Enron.

BERILLIO: DIFESA NAZIONALE O "DIFESA DEL PRODOTTO"?

Il berillio è un metallo di estrema utilità, ma tossico oltre ogni immaginazione. Respirare il più piccolo quantitativo di questo leggerissimo metallo può portare a malattia e morte.

Come moderatore dei neutroni, che aumenta la potenza delle esplosioni nucleari, il berillio è un elemento di vitale importanza nella produzione di armamenti. Durante la guerra fredda, gli armamenti nucleari statunitensi erano la principale fonte di utilizzo di tale sostanza. Come conseguenza, centinaia di lavoratori del settore si sono ammalati della sindrome cronica da berillio (SCB). Non sono solo i lavoratori a contatto diretto che sviluppano la SCB, ma anche coloro che lavorano vicino alle aree di macinazione, spesso per brevissimi periodi, e persino le persone che vivono nelle vicinanze di fabbriche di berillio.

Dal 1998 al 2001, nella mia qualità di assistente del Ministro dell'Energia per l'Ambiente, la Sicurezza e la Salute, sono stato l'ufficiale incaricato della sicurezza dell'industria nucleare e quindi responsabile della protezione della salute dei lavoratori, della popolazione e dell'ambiente intorno agli stabilimenti nucleari di ricerca e produzione. Nel 1999, lo standard di esposizione del Dipartimento dell'Energia e dell'Ambiente (DEA) era immu-

Importanti riviste biomediche hanno dimostrato che il finanziamento della ricerca da parte dell'industria è strettamente collegato alla produzione di risultati favorevoli alla committenza

tato da circa 50 anni e vi erano centinaia di casi di SCB nell'industria delle armi nucleari e nelle fabbriche che fornivano prodotti a base di berillio. La storia dello standard originale del DEA per il berillio è leggendario. Lo standard fu messo a punto nel 1948, sui sedili posteriori di un taxi, durante una discussione tra Merrill Eisenbud, un igienista industriale della Commissione per l'Energia Atomica (CEA), e Willard Machle, un medico consulente dell'azienda che costruiva il laboratorio di Brookhaven a Long Island, nello stato di New York. Eisenbud riferisce questo episodio nella sua autobiografia, ricordando che

essi avevano stabilito lo standard “in assenza di basi epidemiologiche” (Eisenbud, 1990). Nel 1949, la CEA adottò “in via sperimentale” uno standard di 2 µg/m³, rivedendolo annualmente per 7 anni prima di fissarlo in maniera definitiva. Alla sua prima applicazione, lo standard di 2 µg/m³ portò ad una straordinaria diminuzione dei nuovi casi di sindrome da berillio. Ma nel 1951, lo stesso Eisenbud riconobbe che la distribuzione della forma cronica della malattia da berillio non seguiva il modello usuale di dose-risposta osservato per la maggioranza delle sostanze tossiche ed ipotizzò quindi l’esistenza di una suscettibilità immunologica (Stemer, 1951). Trascorse poco tempo e si presentarono subito nuovi casi di SCB tra i lavoratori esposti al berillio successivamente all’entrata in vigore dello standard del 1949, ma la cui esposizione era inferiore ai 2 µg/m³ (NIOSH, 1972). Inoltre, la SCB era stata diagnosticata in soggetti senza alcuna esposizione lavorativa diretta al metallo, includendo soggetti che avevano solo lavato gli abiti dei lavoratori, guidato un camioncino per la distribuzione del latte lungo una strada che costeggiava una fabbrica di berillio oppure che avevano lavorato in un cimitero vicino ad una fabbrica di berillio (NIOSH, 1972). Quando nel 1971 fu fondata l’OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*) per la protezione della salute dei lavoratori nel settore privato, fu semplicemente adottato il famoso standard del taxi. Negli anni ’80 divenne però chiaro

Le Agenzie federali devono garantire che i dati e le analisi scientifiche dei produttori siano verificate in modo indipendente

che anche i lavoratori esposti a livelli di berillio ben inferiori allo standard sviluppavano la malattia. Quando sia il DEA che l’OSHA avviarono il lungo processo legislativo per cambiare lo standard, l’industria del berillio iniziò a protestare. In una riunione pubblica,

il responsabile per la Salute e la Sicurezza dell’Ambiente della Brush Wellman, la principale azienda produttrice di prodotti a base di berillio, affermò, come si rileva dal verbale del DEA: “La Brush Wellman non è a conoscenza di alcuna evidenza scientifica che dimostri che lo standard non garantisce una adeguata protezione. Tuttavia, riconosciamo che vi sono state segnalazioni occasionali di casi di malattia per livelli di esposizione inferiori a 2 µg/m³. La Brush Wellman ha esaminato ognuna di queste segnalazioni ritenendole scientificamente infondate” (*Beryllium Public Forum*, 1997).

Nel 1991, ai dirigenti dell’azienda fu comunicato che, nel caso venisse “chiesto loro se lo standard di 2 µg/m³ fosse ancora considerato affidabile dall’azienda”, avrebbero dovuto rispondere che “nella maggior parte dei casi riguardanti i nostri dipendenti, possiamo riferire di circostanze (accidentali) in cui l’esposizione è più alta dello standard. In alcuni casi, tuttavia, non siamo stati in grado (per mancanza di dati adeguati) di identificare tali circostanze. In quei casi, non possiamo comunque affermare che non vi sia stata un’esposizione eccessiva” (Efficacy of the µg/m³ Standard. Exhibit B, Document ID CB053353. December 1991). Questo era il principale argomento dell’industria, ma si basava su una logica sbagliata. Non era difficile scavare nella storia di ogni lavoratore colpito da SCB e scoprire almeno una circostanza in cui il livello di berillio avesse superato lo standard. Così fece la Brush, concludendo che i 2 µg/m³ erano una garanzia di protezione, poiché la maggior parte dei soggetti colpiti da SCB erano stati esposti, ad un certo punto, a livelli superiori allo standard. Il numero sempre crescente dei casi di SCB identificati nell’industria nucleare e nelle industrie di produzione del berillio rendeva sempre meno plausibile l’affermazione secondo cui il vecchio standard era sicuro. A settembre 1999, Brush Wellman sponsorizzò una conferenza, in collaborazione con l’Associazione degli Igienisti Industriali (*ACGIH-American Conference of Governmental Industrial Hygienists*) per riunire “eminenti

ricercatori per presentare e discutere insieme le informazioni disponibili e le nuove ricerche sui rischi rappresentati dal berillio” (Paustenbach DJ, 2001). La raccolta degli articoli fu successivamente pubblicata in una rivista di igiene industriale. Chiaramente, uno degli scopi della conferenza era quello di influenzare lo standard governativo del berillio: al momento della conferenza, al DEA mancavano pochi mesi per fissare lo standard definitivo e l’OSHA aveva segnalato la sua intenzione di rivedere il suo standard ormai superato. I ricercatori della società Exponent, consulente dell’industria del berillio per la difesa del prodotto, presentarono numerosi contributi. Uno dei contributi, dal titolo “Identificazione di un Limite di Esposizione Professionale adeguato (OEL-Occupational Exposure Limit): Dati mancanti ed attuali iniziative di ricerca”, che promuoveva la nuova logica dell’industria per contrastare un nuovo standard, più restrittivo, per il berillio, sottolineava la necessità di ulteriori ricerche sugli effetti delle dimensioni delle particelle, sull’esposizione a composti del berillio e sul ruolo dell’esposizione cutanea nel rischio di SCB. Il contributo concludeva che “Attualmente è difficile identificare un unico nuovo limite di esposizione (TLV-Threshold Exposure Limit) per tutte le forme di berillio, che protegga idealmente tutti i lavoratori. Probabilmente, entro 3-4 anni dovranno essere considerati una serie di limiti di esposizione... In breve, il limite di esposizione professionale per il berillio potrebbe facilmente essere annoverato tra quelli più complicati fissati finora” (Paustenbach, 2001).

Sulla base dei commenti pubblici e della letteratura sugli effetti del berillio sulla salute, l’ufficio Salute e Sicurezza del DEA concluse che, seppur fossero sempre auspicabili ulteriori ricerche, l’informazione disponibile era più che sufficiente per l’implementazione immediata di uno standard più basso per il berillio, al fine di prevenire la malattia. Malgrado le obiezioni dell’industria, venne stabilito un nuovo principio che riduceva di un fattore 10 il limite di esposizione al berillio accettabile sui luoghi di lavoro. Contemporaneamente,

anche l'OSHA riconobbe l'inadeguatezza del suo standard (Jeffress, CN. 1998) e annunciò il suo impegno per uno standard più basso (U. S. Department of Labor, 1998). Ma quando nel 2001 si insediò l'amministrazione Bush, l'OSHA cancellò questo punto dai suoi impegni legislativi formali.

A novembre 2002 l'OSHA accettò implicitamente la posizione dell'industria affermando la necessità di ottenere ulteriori dati sulla relazione tra la malattia da berillio e, tra le altre cose, la dimensione delle particelle, l'area di superficie, il numero delle particelle e l'esposizione cutanea. Tuttavia, nei pochi anni trascorsi dal nuovo standard del DEA, i ricercatori hanno pubblicato numerosi articoli epidemiologici che dimostrano che lo standard di 2 µg/m³ non previene la SCB (Stange AW., 2001; Henneberger PK, 2001; Kelleher PC, 2001; Rosenman K, 2005).

La comunità scientifica concorda largamente sul fatto che il berillio, oltre alla SCB, aumenta anche il rischio di tumore del polmone (*International Agency for Research on Cancer, 1993; National Toxicology Program, 2002*); questa conclusione è supportata dalle numerose indagini condotte da epidemiologi del Centro per il Controllo delle Malattie (*CDC-Center for Disease Control*) di Atlanta (Steenland K 1991; Ward EM 1992; Sanderson 2001). Ma nel 2002, i ricercatori di una ditta per la difesa del prodotto pubblicarono una ri-analisi, vecchia di 10 anni, di uno degli studi del CDC (Levy 2002): cambiando alcuni parametri, il significativo aumento del tasso del tumore al polmone non era più significativo (questa alchimia si ottiene ovviamente facilmente, mentre il contrario – cambiare la non significatività in significatività – è estremamente difficile). Non a caso questa specifica ditta ha fatto molto lavoro per l'industria del tabacco (Smoking and health proposal. Brown&Williamson, accessed July 5, 2006). Questa nuova analisi fu pubblicata in una rivista di spicco, con scarsa esperienza in epidemiologia ma pur sempre di spicco, ed ora l'industria cita quello studio come la dimostrazione che tutto il resto è sbagliato.

Così vanno ora le cose, da un'industria all'al-

tra, studio dopo studio, anno dopo anno. I dati vengono contestati, i dati devono essere ri-analizzati; si reputa che i dati sperimentali non sono rilevanti, i dati nell'uomo non sono rappresentativi, l'esposizione non è affidabile. Servono sempre studi aggiuntivi. L'incertezza viene fabbricata. Lo scopo è sempre lo stesso: proteggere l'interesse dell'industria dagli inconvenienti e dalle conseguenze economiche di una protezione della salute pubblica.

PPA: I TRUCCHI DEL COMMERCIO

Per attirare nuovi acquirenti alcune di queste aziende si sono perfino vantate dei loro successi. Fino a quando non ho affrontato questo argomento su *Scientific American* (Michaels, 2005), il Gruppo Weinberg (un'altra azienda che ha lavorato molto per l'industria del tabacco) pubblicizzava sul proprio sito web il suo contributo allo sforzo per opporsi al tardivo giro di vite della FDA sulla fenilpropanoalamina (FFA), un farmaco da banco utilizzato per decenni come decongestionante e soppressore dell'appetito. Segue ora una breve versione della vicenda.

Casi di segnalazione di ictus in donne giovani che avevano assunto il farmaco contenente FFA cominciarono a circolare nei primi anni '70. Vent'anni dopo, quando la FDA sollevò ufficialmente dei dubbi sulla sicurezza della FFA, i produttori li contestarono e alla fine fu raggiunto un compromesso. L'azienda farmaceutica avrebbe scelto un ricercatore e finanziato uno studio epidemiologico il cui progetto doveva essere approvato anche dalla FDA. L'azienda scelse la Facoltà di Medicina dell'Università di Yale. Nell'ottobre 1999, l'azienda e la FDA appresero che lo studio confermava il rapporto causale tra FFA e ictus (Sack 2004).

Lo studio venne pubblicato l'anno successivo sul *New England Journal of Medicine* (Kernan 2000). Quando i produttori vennero a conoscenza dei risultati dello studio, pensate forse che ritirarono immediatamente il farmaco, che garantiva vendite annuali superiori a 500 milioni di dollari ma era responsabile di un numero oscillante tra 200 e 500 decessi

all'anno per ictus nelle donne tra 18 e 49 anni (Lagrenade 2001)? No. L'azienda si rivolse

La certezza assoluta nel campo della medicina e della sanità pubblica è molto rara. Nonostante ciò assistiamo ad una richiesta sempre crescente di prove

invece al Gruppo Weinberg per attaccare lo studio, puntando il dito su "distorsioni e argomenti non chiari", non meglio definiti (Kirton 1999). I produttori si resero conto che la FDA alla fine avrebbe ritirato il farmaco dal mercato, ma temporeggiarono per quasi un anno, un tempo sufficiente per la riformulazione dei loro prodotti. Quando alla fine la FDA chiese il blocco della vendita della FFA, nel novembre 2000, l'industria aveva già pronti per il mercato i prodotti riformulati (Sack 2004).

L'EFFETTO "FINANZIAMENTO".

La letteratura biomedica ospita un vivace dibattito sull'effetto "finanziamento", un termine utilizzato per descrivere la stretta correlazione tra i risultati auspicati dal finanziatore di uno studio ed i risultati riportati dallo studio stesso (Krimsky S., 2003, 2005; Smith 2005). Recenti rassegne sulle più importanti riviste biomediche hanno mostrato come il finanziamento da parte dell'industria fosse fortemente associato con conclusioni pro-industria (Bekelman JE 2003, Lexchin J 2004). L'effetto "finanziamento" è stato rilevato anche in indagini relative agli effetti tossici dell'esposizione a sostanze chimiche. La disparità dei risultati degli studi sul rischio di tumore del polmone tra i lavoratori esposti al berillio, discussa in precedenza, è un chiaro esempio di tale effetto: tre indagini con finanziamenti pubblici trovano un rischio elevato mentre l'analisi finanziata dall'industria (in realtà una ri-analisi) non rileva tale incremento. Un

FONTE DI FINANZIAMENTO	Numero di studi e effetti riportati	
	NOCIVI	NON NOCIVI
Governo	94	10
Industrie chimiche	0	11
Totale	94	22

Tabella 1 - Risultato alterato a causa della fonte di finanziamento in una ricerca sull'effetto delle basse dosi di BPA del Dicembre 2004

esempio ancora più marcato nella letteratura tossicologica è il dibattito sull'effetto della bassa esposizione a bisfenolo A (BPA), un estrogeno presente nell'ambiente, utilizzato per fabbricare plastica di policarbonato, una resina molto usata nei barattoli per alimenti e nei sigillanti dentali. Alcune indagini hanno mostrato che l'esposizione a BPA altera le funzioni endocrine già a dosi molto basse. In risposta, l'Associazione dei Produttori di Plastiche US ha stipulato un contratto con il

I sostenitori degli inquinanti e dei produttori di prodotti pericolosi si lamentano spesso dei regolamenti dei governi, affermando che le Agenzie non stanno usando "una scienza sana"

Centro per l'Analisi del Rischio di Harvard, per effettuare una revisione dell'evidenza tossicologica. La revisione di 19 studi sperimentali ha portato alla conclusione che non esisteva una evidenza coerente che confermasse l'effetto delle basse dosi di BPA (Gray GM 2004). Questa conclusione è stata contestata dai ricercatori che ritenevano che si fosse scelto di esaminare solo una piccola parte dei 47 studi disponibili. Questi ricercatori hanno invece identificato ed effettuato una revisione di 115 pubblicazioni, trovando risultati totalmente differenti rispetto all'analisi del Centro (Vom Saalm, 2005). Come si può osservare in Tabella 1, il 90% (94 su 104) degli studi con finanziamenti

pubblici hanno riportato un effetto associato con l'esposizione a BPA; nessuna delle 11 indagini finanziate dall'industria ha mostrato un effetto. La correlazione tra fonte del finanziamento e risultati non ha bisogno di test di significatività statistica, oltre al test di Joseph Berkson dell' "impatto traumatico interoculare" - i risultati sono proprio lampanti.

VIOXX: SCIENZA IN CONFLITTO E SUE CONSEGUENZE

In questo contributo io non parto dal presupposto che i ricercatori coinvolti nella "produzione di incertezza" promuovano deliberatamente prodotti con conseguenze mortali. Più probabilmente, i ricercatori, insieme ai dirigenti aziendali e agli avvocati che li hanno assunti, si convincono che i prodotti che stanno difendendo sono sicuri e che l'evidenza di un danno è inaccurata, fuorviante o trascurabile. Questo è evidente nel caso recente degli effetti cardiaci del Vioxx (rofecoxib), il famoso antidolorifico della Merck & Co, che è stato ritirato dal mercato nel 2004, ritiro accompagnato da notizie sulle prime pagine dei giornali. Ancor prima che la FDA (Food and Drug Administration) approvasse il Vioxx nel maggio 1999, l'agenzia aveva esaminato certi dati che suggerivano che il farmaco potesse aumentare il rischio di patologie cardiache. Anche numerosi scienziati indipendenti (cioè non sul libro paga della Merck & Co) lanciarono l'allarme, ma la FDA li ignorò essenzialmente. Poi, all'inizio del 2000, solo pochi mesi dopo l'immissione sul mercato del Vioxx, apparvero i risultati di uno studio clinico randomizzato che collegava il Vioxx ad un aumentato rischio di attacchi cardiaci. Nello studio, la Merck aveva

scelto come farmaco di confronto il naproxene (venduto con il nome commerciale di Aleve) perché era noto che l'aspirina, una scelta più ovvia, diminuiva il rischio cardiovascolare - e l'azienda non voleva che lo studio mostrasse un maggior rischio di attacchi cardiaci tra i partecipanti che prendevano il Vioxx. Ma i risultati mostrarono comunque che coloro che avevano assunto il Vioxx per più di 18 mesi presentavano un rischio 5 volte più elevato di coloro che prendevano il naproxene (Bombardier C 2000).

I ricercatori della Merck si trovarono davanti ad un dilemma. Essi potevano interpretare questo risultato dicendo che il Vioxx aumentava il rischio di attacco cardiaco del 400% o che il naproxene era, come l'aspirina, in grado di ridurre il rischio di attacco cardiaco di un sorprendente 80%. Quando uno studio in doppio cieco, che usava un placebo per il confronto, identificò sette casi di attacco cardiaco in più per ogni 1000 utenti all'anno, l'interpretazione corretta divenne chiara: il Vioxx causava attacchi cardiaci. Un'analisi della FDA ha poi stimato che nei 5 anni di commercializzazione del Vioxx, esso abbia causato tra 88.000 e 139.000 attacchi cardiaci, 30-40% dei quali furono fatali.

Successivi procedimenti legali hanno permesso di visionare documenti che mostravano che i dirigenti della Merck erano coscienti dell'aumento del rischio di attacchi cardiaci associato con il Vioxx, ma avevano minimizzato queste preoccupazioni nelle loro comunicazioni con i medici e si erano opposti agli sforzi della FDA per aggiungere note di attenzione nelle istruzioni per l'uso del farmaco (Berenson A, 2005). È difficile immaginare che i ricercatori della casa farmaceutica stessero consapevolmente promuovendo un prodotto che avrebbe portato a malattia e morte. Allo stesso tempo, è difficile immaginare che essi fossero onesti nel pensare che il naproxene riduceva dell'80% il rischio di attacco cardiaco. Appare più probabile, invece, che la loro dedizione verso il prodotto al quale avevano lavorato e verso la salute finanziaria del loro datore di lavoro avesse offuscato la loro capacità di giudizio.

UN NUOVO PARADIGMA LEGISLATIVO

Le lezioni degli scorsi 40-50 anni e le conseguenze delle azioni governative degli ultimi 4 anni sono chiare. È necessario un nuovo paradigma legislativo. Le Agenzie federali devono garantire che i dati e le analisi scientifiche dei produttori siano verificate in modo indipendente. Le opinioni che i ricercatori delle industrie sottopongono alle Agenzie normative e, in particolare, l'industria per la difesa del prodotto, devono essere considerate principalmente come consulenza e non come scienza. Di seguito vengono elencati alcuni passaggi per avvicinarsi a questo nuovo paradigma. È diventato evidente che alcune ricerche finanziate dall'industria non vengono mai pubblicate perché i finanziatori non gradiscono i risultati. In seguito ad una serie di situazioni allarmanti in cui i finanziatori hanno utilizzato il controllo finanziario a discapito della salute pubblica, un gruppo di importanti riviste biomediche ha messo a punto politiche che rendono gli articoli pubblicati trasparenti al *bias* commerciale e che richiedono agli autori di accettare il controllo completo e la responsabilità del lavoro svolto. Ora queste riviste pubblicheranno solo studi condotti in seguito a contratti nei quali ai ricercatori viene garantito il diritto di pubblicare i risultati senza il controllo e il consenso dello sponsor. In una dichiarazione congiunta, gli editori della rivista dichiarano che accordi contrattuali che permettono il controllo della pubblicazione da parte dello sponsor "erodono il tessuto della ricerca intellettuale che ha favorito tanta ricerca clinica di alta qualità" (Davidoff, 2001). Tuttavia, le Agenzie legislative federali, che hanno il compito di proteggere la nostra salute e il nostro ambiente, non hanno requisiti simili. Per esempio, quando gli studi vengono sottoposti all'EPA (*Environmental Protection Agency*) e all'OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*), queste istituzioni non hanno l'autorità per chiedere chi abbia finanziato le indagini o se esse avrebbero visto la luce del giorno se lo sponsor non avesse approvato i risultati. Le Agenzie federali dovrebbero adottare perlomeno dei requisiti per "l'integrità della ricerca" comparabili a quelli usati dalle riviste biomediche. Le parti che sottopongono dati estratti da ricerche che hanno sponsorizzato devono dichiarare se i ricercatori avevano il diritto di pubblicare le loro scoperte senza il consenso o l'influenza dello sponsor (Michael D. and Wagner W., 2003). È anche importante riconoscere che le opinioni di quasi tutti i ricercatori potrebbero essere adombrate da conflitti di interesse, anche se questi non sono evidenti per i ricercatori. Il conflitto d'interesse influenza inevitabilmente il giudizio, e questo deve essere tenuto in conto quando si

considerano le analisi e le opinioni dei ricercatori impiegati dall'industria. La salute pubblica non è ben servita dal trattamento iniquo tra scienza pubblica e privata. Mentre i dati integrali derivati dagli studi finanziati dal governo sono generalmente disponibili per i privati, per l'ispezione e l'eventuale rianalisi, permettendo agli esperti di difesa del prodotto di condurre analisi *post hoc* che portano a scoperte sconcertanti, l'industria non è tenuta a rilasciare simili dati integrali derivati dai propri studi. Quando gli sponsor privati conducono una ricerca per influenzare i procedimenti legislativi pubblici, questi studi dovrebbero essere soggetti alle stesse previsioni di accesso e di divulgazione rispetto a quelli usati per la scienza finanziata con denaro pubblico (Wagner W. e Michael D.M., 2004).

I sostenitori degli inquinanti e dei produttori di prodotti pericolosi si lamentano spesso dei regolamenti dei governi, affermando che le agenzie non stanno usando "una scienza sana". In effetti, molti di questi produttori di incertezza non vogliono una "scienza sana"; vogliono qualche cosa che assomigli alla scienza ma che li lasci fare esattamente quello che vogliono. Riconosciamo tutti che la scienza è solo una parte del processo politico. Nel formare le leggi ed i programmi per proteggere la salute pubblica e l'ambiente, i decisori devono anche considerare le questioni economiche, i valori e una serie di altri fattori. Nel nostro attuale sistema regolatore, il dibattito sulla scienza è diventato un sostituto del dibattito sulla politica e sui valori su cui dovrebbe basarsi la politica. Gli oppositori ai regolamenti usano l'esistenza dell'incertezza, qualunque sia la sua importanza, come uno strumento per contrastare l'imposizione di protezioni alla salute pubblica che potrebbero causare loro difficoltà finanziarie. È importante che chi si occupa di proteggere la salute pubblica riconosca che il desiderio della certezza scientifica assoluta è controproducente oltretutto futile. Questo riconoscimento sta alla base delle sagge parole di Sir Austin Bradford Hill, che rivolgeva alla Società Reale di Medicina nel 1965: "Ogni lavoro scientifico è incompleto –sia esso di natura osservativa o sperimentale. Un lavoro scientifico è soggetto a aggiornamenti o modifiche in base all'avanzamento delle conoscenze. Questo non ci conferisce la libertà di ignorare la conoscenza che abbiamo già, o di posticipare l'azione che sembra richiesta in un dato momento. Chissà, chiese Robert Browning, il mondo potrebbe finire stasera? È vero, ma sulla base della certezza dell'evidenza disponibile, la maggior parte dei presenti è pronta a recarsi al lavoro alle 8:30 del giorno successivo (Hill A.B., 1965).

(Traduzione a cura di Roberta Pirastu)



Riferimenti bibliografici

- ¹ Office of the Inspector General US Nuclear Regulatory Commission. NRC's Regulation of Davis-Besse Regarding Damage to the Reactor Vessel Head. Case No. 02-03S, Dec 30, 2002.
- ² Michaels, D. Doubt is their product. *Sci Am* 2005; 292: 96–101.
- ³ Smoking and health proposal. Brown&Williamson Document No. 332506. Available at <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/rgy93foo>, accessed July 5, 2006.
- ⁴ Michaels, D, Monforton C. Manufacturing uncertainty: contested science and the protection of the public's health and environment. *Am J Publ Health* 2005;95: S39–S48.
- ⁵ Brennan D. Tobacco Institute, in a 1989 interview on ABC television's Good Morning America.
- ⁶ Thompson C. Memorandum to William Kloepfer, Jr. and the Tobacco Institute, Inc. from Hill and Knowlton, Inc.; October 18, 1968. Tobacco Institute Document TIMN0071488–1491.
- ⁷ National Academy of Sciences. Planning climate and global change research: a review of the draft U.S. climate change science program strategic plan. National Academies Press. 2003. Washington DC.
- ⁸ Luntz F. Memo on the environment. Available at Environmental Working Group: HYPERLINK "<http://www.ewg.org:16080/briefings/luntzmemo/pdf/LuntzResearch>" http://www.ewg.org:16080/briefings/luntzmemo/pdf/LuntzResearch_environment.pdf, accessed July 5, 2006.
- ⁹ National Toxicology Program, Board of Scientific Counselors..Summary of minutes from the report on Carcinogens Subcommittee Meeting, 2000 December 13-15. Available at: <http://ntp-server.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Liason/121300.pdf>, accessed July 5, 2006.
- ¹⁰ Eisenbud M. An Environmental Odyssey: people, Pollution, and Politics in the Life of a Practical Scientist. 1990. University of Washington Press. Seattle, WA.
- ¹¹ Sterner JH, Eisenbud M. Epidemiology of beryllium intoxication. *Arch Industr Hyg Occup Med* 1951; 4: 123–151.
- ¹² National Institute for Occupational Safety and Health. Criteria for a recommended standard to beryllium exposure. DHEW HSM 72-10268 1972: IV–21.
- ¹³ January 1997 Beryllium Public Forum Albuquerque, NM. See www.eh.doc.gov/be/forumal.htm
- ¹⁴ Efficacy of the 2 ug/m³ Standard. Exhibit B, Document ID CB053353. December 1991.
- ¹⁵ Paustenbach DJ, Madl AK, Greene JF. 2001. Identifying an appropriate occupational exposure limit (OEL) for beryllium: data gaps and current research initiatives. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 16: 527–538.
- ¹⁶ Jeffress, CN. Letter to Peter Brush, Acting Assistant Secretary, DOE. August 27, 1998.
- ¹⁷ U. S. Department of Labor. 1998. Unified Regulatory Agenda. 63 Federal Register 22218, April 27.
- ¹⁸ Occupational Safety and Health Administration. 2002. Occupational exposure to beryllium: request for information. 67 Federal Register 228: 70707, November 26.
- ¹⁹ Stange AW, Hilmas DE, Furman FJ, et al. 2001. Beryllium sensitization and chronic beryllium disease at a former nuclear weapons facility. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 16: 405–417.
- ²⁰ Henneberger PK, Cumro D, Deubner DD, et al. 2001. Beryllium sensitization and disease among long-term and short-term workers in a beryllium ceramics plant. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 74: 167–176.
- ²¹ Kelleher PC, Martyny JW, Mroz MM, et al. 2001. Beryllium particulate exposure and disease relations in a beryllium machining plant. *J. Occ. Environ. Med.* 43: 238–249.
- ²² Rosenman K, Hertzberg V, Rice C, et al. 2005. Chronic beryllium disease and sensitization at a beryllium processing facility. *Environ. Health Perspect.* 113:1366–1372.
- ²³ International Agency for Research on Cancer. 1993. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. *Beryll. Beryll. Comp.* 58: 41–117.
- ²⁴ National Toxicology Program. 2002. 10th Report on Carcinogens. Available at: <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s022bery.pdf>, accessed July 5, 2006.
- ²⁵ Steenland K, Ward EM. 1991. Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *J. Natl. Cancer Inst.* 83: 1380–1385.
- ²⁶ Ward EM, Okun A, Ruder A, et al. 1992. A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *Am. J. Ind. Med.* 22: 885–904.
- ²⁷ Sanderson WT, Ward EM, Steenland K et al. 2001. Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am. J. Ind. Med.* 39: 133–144.
- ²⁸ Levy PS, Roth HT et al. 2002. Beryllium and lung cancer: a reanalysis of a NIOSH cohort mortality study. *Inhal. Toxicol.* 14: 1003–1015.
- ²⁹ Sack K, Mundy A. Adose of denial. *Los Angeles Times*. March 28, 2004. Available at: <http://www.latimes.com/news/nationworld/nation/la-na-ppa-28mar28-1,1,4339482.print.htmlstory?coll=la-home-headlines&ct.ack=1&csset=true>. Accessed October 10, 2005.
- ³⁰ Kernan WN, Viscoli CM, et al. 2000. Phenylpropranolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N. Engl. J. Med.* 343: 1826–1832.
- ³¹ Lagrenade L, Nourjah P et al. 2001. Estimating public health impact of adverse drug events in pharmacoepidemiology: phenylpropranolamine and hemorrhagic stroke. Poster presentation at the 2001 FDA Science Forum: Science across the boundaries. Washington DC, February 15–16.
- ³² Kirton W. Email to Bayer representatives, SUBJECT: CHPA Yale Study Meeting, 1/21/99. Available through the *Los Angeles Times*, "A Dose of Denial" at <http://www.latimes.com/news/nationworld/nation/la-na-ppa-28mar28-1,1,2552623.htmlstory?coll=la-home-headlines>. Accessibility verified October 10, 2005.
- ³³ WEINBERG GROUP. Adverse event linked to OTC product. was available at: <http://www.weinberggroup.com>. Accessibility verified: July 30, 2004.
- ³⁴ Krimsky S. 2003. Science in the private interest: has the lure of profits corrupted the virtue of biomedical research? Rowman-Littlefield Publishing. Lanham, MD.
- ³⁵ Krimsky S. 2005. The funding effect in science and its implications for the judiciary. *J. Law Pol.* 8: 43–68.
- ³⁶ Smith R. 2005. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med.* 2: e138.
- ³⁷ Bekelman JE, Li J, Gross CP. 2003. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: asystematic review. *JAMA* 289: 454–465.
- ³⁸ Lexchin J, Bero LA, et al. 2003. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality. *BMJ* 326: 1167–1170.
- ³⁹ Gray GM, Cohen JT et al. 2004. Weight of the evidence evaluation of low dose reproductive and developmental effects of bisphenol A. *Hum. Ecol. Risk Assess.* 10: 875–921.
- ⁴⁰ Vom Saal FS, Hughes C. 2005. An extensive new literature concerning lowdose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ. Health Perspect.* 113: 926–933.
- ⁴¹ Bombardier C, Laine L. et al. 2000. Comparison of upper gastrointestinal toxicity and rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 343: 1520–1528.
- ⁴² Graham D. Testimony before the U.S. Senate Finance Committee, November 18, 2004. Available at: <http://finance.senate.gov/hearings/testimony/2004test/111804dgttest.pdf>. Accessibility verified: October 10, 2005.
- ⁴³ BERENSON A. 2005. For Merck, Vioxx paper trailwon't go away. *New York Times*. August 21.
- ⁴⁴ Davidoff F, Deangelis CD, Drazen CF, et al. 2001. Sponsorship, authorship, and accountability. *JAMA* 286: 1232–1234.
- ⁴⁵ Michaels D, Wagner W. 2003. Disclosures in regulatory science. *Science* 302: 2073.
- ⁴⁶ Wagner W, Michaels D. 2004. Equal treatment for regulatory science: extending the controls governing public research to private research. *J. Law Med.* 30: 119–154.
- ⁴⁷ Hill A B. 1965. The environment and disease: association or causation? *Proc. Royal Soc. Med.* 58: 295–300.