

Dalla letteratura

Colchicina: un nuovo RCT esclude benefici nei pazienti covid ospedalizzati

La colchicina è stata proposta come trattamento per covid-19 sulla base delle sue azioni antinfiammatorie. Un nuovo studio randomizzato, controllato, in aperto, presso 177 ospedali nel Regno Unito, due ospedali in Indonesia e due ospedali in Nepal, ha messo a confronto diversi possibili trattamenti con lo standard-of-care nei pazienti ricoverati con covid-19¹. I pazienti erano eleggibili per l'inclusione nello studio se erano stati ricoverati in ospedale con infezione da SARS-CoV-2 clinicamente sospetta o confermata in laboratorio e non avevano una storia clinica che, secondo il medico curante, potesse mettere il paziente a rischio significativo qualora fossero stati coinvolti nello studio. Gli adulti idonei e consenzienti sono stati assegnati in modo casuale (1:1) a ricevere solo lo standard-of-care o lo standard-of-care più colchicina utilizzando una randomizzazione semplice web-based (non stratificata) con occultamento dell'assegnazione.

Dopo la randomizzazione i partecipanti hanno ricevuto 1 mg di colchicina, seguito da 500 µg 12 ore dopo e poi 500 µg due volte al giorno per bocca o tramite sondino nasogastrico per 10 giorni in totale o fino alla dimissione. La frequenza della dose è stata dimezzata per i pazienti che

ricevevano un inibitore moderato del CYP3A4 (ad es. diltiazem), per i pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare stimata inferiore a 30 ml/min per 1,73 m² e per quelli con un peso corporeo stimato inferiore a 70 kg. L'esito primario era la mortalità a 28 giorni, gli endpoint secondari includevano il tempo alla dimissione, la percentuale di pazienti dimessi dall'ospedale entro 28 giorni e, nei pazienti non sottoposti a ventilazione meccanica invasiva alla randomizzazione, un endpoint composto di ventilazione meccanica invasiva o morte. Tutte le analisi erano per intention-to-treat.

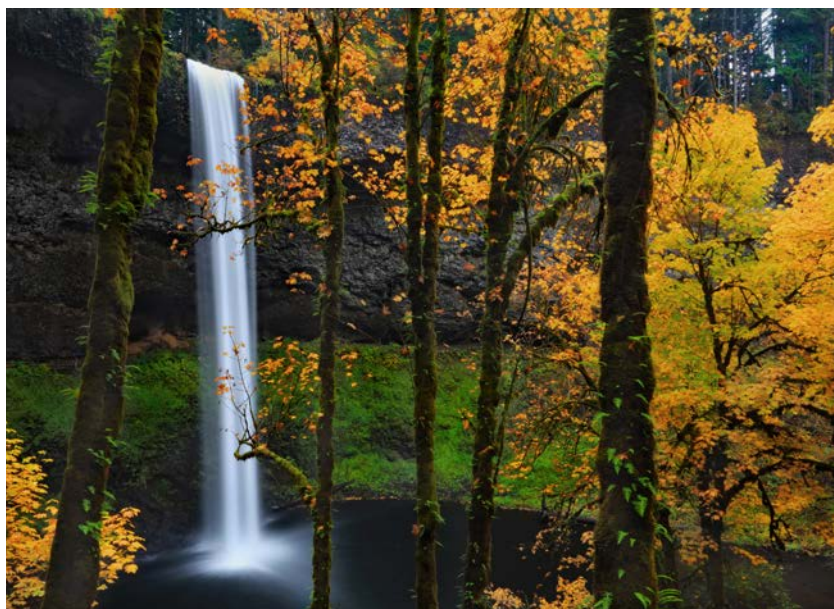
Tra il 27 novembre 2020 e il 4 marzo 2021, 11.340 (58%) dei 19.423 pazienti arruolati nello studio RECOVERY erano idonei a ricevere la colchicina; 5610 (49%) pazienti sono stati assegnati in modo casuale al gruppo colchicina e 5730 (51%) al gruppo di cure abituali. Complessivamente, 1173 (21%) pazienti nel gruppo della colchicina e 1190 (21%) pazienti nel gruppo delle cure abituali sono deceduti entro 28 giorni (rapporto di frequenza 1,01 [IC 95% da 0,93 a 1,10]; p=0,77). Risultati coerenti sono stati osservati in tutti i sottogruppi di pazienti prespecificati. Il tempo mediano per la dimissione in vita (10 giorni [IQR da 5 a >28]) è stato lo stesso in entrambi i gruppi e non vi è stata alcuna differenza significativa nella percentuale di pazienti dimes-

si dall'ospedale entro 28 giorni (3901 [70%] pazienti nel colchicina e 4032 [70%] gruppo di cure abituali). In coloro che non erano sottoposti a ventilazione meccanica invasiva al basale, non vi era alcuna differenza significativa nella proporzione che soddisfaceva l'endpoint composto di ventilazione meccanica invasiva o morte (1344 [25%] nel gruppo colchicina vs 1343 [25%] pazienti nel gruppo delle cure abituali).

L'interesse dello studio non risiede solo nell'aver dimostrato che negli adulti ospedalizzati con covid-19 la prescrizione di colchicina non è associata a riduzioni della mortalità a 28 giorni, della durata della degenza ospedaliera o del rischio di passare alla ventilazione meccanica invasiva o alla morte. È anche un'altra tappa importante dell'ampio progetto RECOVERY, che sta confermando quanto possa essere utile una piattaforma istituzionale per la ricerca clinica che possa rapidamente rendersi disponibile a pubblico e privato per la conduzione di studi clinici rigorosamente disegnati.

Bibliografia

1. Group RC. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med* 2021; S2213-2600(21)00435-5..



Ian Sane, *Yellow fireworks*.

Ian Sane vive in Oregon e la città di Portland è il suo parco giochi. Fotografa tutto ciò che lo interessa, ma la sua passione è la fotografia di strada.

«Non sto diventando pazzo. Sto diventando sano di mente in un mondo pazzo!»

L'imperialismo della medicina

Troppi eccessi, troppo trionfalismo nella narrativa sulla risposta sanitaria alla covid-19. Ne è convinto Richard Horton, direttore del *Lancet*, che così scrive in una *Offline* di apertura del settimanale, proponendo la lettura di un libro di Barbara Katz Rothman, docente di sociologia alla City University di New York¹.

«Il punto di partenza dell'autrice è la nozione di "imperialismo biomedico". La biomedicina è "l'impero dominante, che colonizza il pianeta", e noi ne siamo i cittadini. Rothman non nega che la biomedicina abbia salvato vite durante la pandemia. Ma la sua preoccupazione è il crescente potere della biomedicina nella società. La biomedicina ha trascorso il potere dello stato-nazione. Ha "conquistato tutti gli stati-nazione". Per Rothman, impero significa tre elementi separati ma collegati. Primo, la biomedicina come potere economico. La sua forza economica "non ci ha lasciato nessun meccanismo se non il profitto per fare qualcosa che presumibilmente tutti gli esseri umani vogliono che sia fatto". In secondo luogo, la biomedicina come potere di governo. La biomedicina è diventata "una forma di governo colonizzatrice" che deve essere contenuta. E terzo, la biomedicina come potere religioso: "quando violi i suoi principi o non partecipi ai suoi riti, sei trattato come un eretico"».

Rothman, prosegue Horton, si spinge fino a suggerire che la biomedicina è «"un impero del male che opera nel proprio interesse". Identifica la causa principale nella versione odierna del capitalismo, che "non può espandersi senza la costante ricreazione dei bisogni [...] e concentrarsi su salute,



Ian Sane, *An autumn romance*.

vitalità e longevità, che sono probabilmente i bisogni più irresistibili»». Qui sta la grande limitazione dell'impero biomedico: il suo successo dipende dallo sfruttamento dei desideri e delle divisioni esistenti nella società. La biomedicina è collusa con la nostra ossessione per l'individuo che prevale sulla società, con l'«espansione infinita del rischio» e con la richiesta di eliminare questi rischi. Quindi cosa, potresti chiedere? Finché la biomedicina mantiene le sue promesse - diagnostica, medicine, vaccini - di cosa si lamentano i critici? La risposta è che qualcosa si è perso e «la parola cura lo riassume». La salute e l'assistenza sanitaria nell'impero biomedico sono diventate servizi medici «molto indivi-

dualizzati e molto professionali», sottolinea Horton.

In che modo la società dovrebbe affrontare la portata eccessiva di quello che viene dunque definito l'impero biomedico? «Ridefinire la medicina e la scienza medica così che comprenda sia il mondo sociale sia quello individuale». Niente di particolarmente nuovo: «La nozione di Covid-19 come sindemia piuttosto che come pandemia sottolinea come la povertà e la disuguaglianza siano determinanti fondamentali delle sue conseguenze. Ma leggere la sua accusa agli ospedali di essere "essenzialmente fabbriche che processano le persone attraverso procedure" fa male». Alcune scelte fatte nel periodo della crisi più acuta della pandemia sono state indiscutibilmente dolorose: i pazienti isolati dalle famiglie, la componente umana così necessaria «non è stata considerata centrale durante la pandemia». In effetti, nelle società che non danno valore alle cure, gli ospedali durante la pandemia hanno effettivamente peggiorato le cure: sovraffollamento, stress, accesso ridotto, sofferenza e morte in solitudine.

«Posso immaginare che alcuni dei miei colleghi medici, che hanno lavorato così duramente durante la pandemia, rifiuteranno questi argomenti, forse con irritazione» scrive Horton. «Ma Rothman non sta attaccando singoli medici o ricercatori. Al contrario, sta diagnosticando un sistema in cui la salute "non è distribuita in modo casuale ma è il prodotto di un mondo sociale". Sta attaccando un sistema che opera al di fuori del controllo dei cittadini e il cui obiettivo è proteggere e accrescere i propri interessi economici». L'autrice chiede un sistema che



Ian Sane, *City colors*.



Ian Sane, *Autumn perspective*.

privilegi l'assistenza portandola fuori dall'ospedale e più vicino alla casa del paziente. «È un appello a cui noi cittadini dell'impero biomedico dovremmo dare ascolto» conclude Horton.

Bibliografia

1. Rothman BK. The biomedical empire: lessons learned from the Covid-19 pandemic. Redwood City, CA: Stanford University Press, 2021.

Proteggere i ricercatori che si espongono in tema di covid-19

La pandemia di covid-19 ha visto più scienziati del solito entrare nell'arena pubblica, molti dei quali per la prima volta. Ogni giorno, molti ricercatori vengono intervistati dai media, consigliano i decisori politici e scrivono post sui social media. Discutono dati sul coronavirus; interpretano nuove ricerche; commentano le politiche del governo. Alcuni sono diventati delle celebrità, ammette un editoriale pubblicato da *Nature*¹.

Una comunicazione pubblica chiara e accurata da parte degli scienziati è essenziale in una pandemia, continua l'articolo. «Ma per una minoranza significativa, l'attenzione ha avuto conseguenze spiacevoli». La rivista ha intervistato un sottogruppo di ricercatori che hanno parlato con i media di Covid-19 e ha scoperto che circa il 15% dei 321 intervistati ha ricevuto minacce di morte e che 72 avevano ricevuto minacce di violenza fisica o sessuale. Non solo, ma gli attacchi personali

ricevuti hanno pesantemente influito sulla loro disponibilità a parlare con i media in futuro.

Risultati scioccanti. «L'intimidazione è inaccettabile» e dovrebbe preoccupare tutti coloro che hanno a cuore il lavoro di chi fa ricerca. Qualcosa che rischia anche di scoraggiare i ricercatori dal contribuire alla discussione pubblica, che si tradurrebbe in una perdita enorme. «Le istituzioni a tutti i livelli devono fare di più per proteggere e difendere gli scienziati e per condannare le intimidazioni» scrive *Nature*. Degli intervistati che hanno comunicato alle proprie istituzioni le minacce di morte ricevute – e non tutti lo hanno fatto – circa il 20% ha affermato che gli enti non sono stati affatto di supporto.

La maggior parte degli intervistati si trovava in Europa e negli Stati Uniti, ma in tutto il mondo vengono lanciate minacce contro i ricercatori, sia da parte di individui che da campagne organizzate contro la scienza o contro la vaccinazione. «I risultati mostrano la necessità di maggiore sostegno, protezione e formazione per gli scienziati agli occhi del pubblico».

Anche altri ricercatori attivi in ambiti come il cambiamento climatico e la ricerca sugli animali hanno dovuto affrontare attacchi. Il Science Media Centre di Londra è tra le organizzazioni che hanno pubblicato suggerimenti per coloro che subiscono molestie, quando, se e come interagire con interlocutori aggressivi e a chi rivolgersi per ricevere supporto.

Adottare misure per sostenere il lavoro dei ricercatori non significa mettere a tacere critiche e discussioni aperte. Tra l'altro, la pandemia di coronavirus ha visto emergere molte ragioni di disaccordo e l'arrivo di nuovi dati ha più volte sovvertito convinzioni apparentemente consolidate o posizioni diverse sulle politiche da adottare. Ricercatori e decisori sanitari devono aspettarsi che la loro ricerca o le loro scelte siano messe in discussione e dovrebbero accettare feedback critici forniti in buona fede. «Ma le minacce di violenza e gli abusi online spengono il dibattito e rischiano di minare la comunicazione scientifica nel momento in cui è più necessaria».

Bibliografia

1. Editoriale. Covid scientists in the public eye need protection from threats. *Nature* 2021; 598: 236.



Ian Sane, *Downgrade*.

Nuovi farmaci oncologici: spesa elevata e modesti benefici di sopravvivenza

I prezzi di lancio dei nuovi farmaci antitumorali negli Stati Uniti sono notevolmente aumentati negli ultimi anni, nonostante le crescenti preoccupazioni sulla quantità e la qualità delle prove a sostegno della loro approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) statunitense. Valutare l'uso e la spesa per nuove *targeted therapies* oncologiche tra le persone residenti negli Stati Uniti con un'assicurazione pagata dal datore di lavoro tra il 2011 e il 2018, stratificati in base alla forza delle prove disponibili in letteratura riguardanti i benefici attesi.

Uno studio trasversale ha analizzato le richieste di erogazione di farmaci antitumorali orali mirati approvati per la prima volta dalla FDA tra il 1° gennaio 2011 e il 31 dicembre 2018¹. Il numero di pazienti che hanno ricevuto una prescrizione e il costo totale di quest'ultime sono stati aggregati per anno solare e i risultati sono stati ordinati in base alle prove sottostanti le approvazioni da parte della FDA, compresi il tipo di disegno del principale studio approvativo (disponibilità di studi controllati randomizzati) e la sopravvivenza globale (OS). Lo studio è stato condotto dal 17 luglio 2019 al 23 luglio 2021.

Dei 37.348 pazienti che hanno ricevuto almeno 1 dei 44 nuovi farmaci orali tra il 2011 e il 2018, 21.324 erano maschi (57,1%); l'età media era di 64,1 (13,1) anni. La maggior parte dei pazienti (36.246 [97,0%]) ha ricevuto farmaci per i quali esistevano prove da studi clinici randomizzati; tutta-



Ian Sane, *The last leaf stand*.

via, una quota crescente di pazienti ha ricevuto farmaci per i quali non erano disponibili benefici documentati in termini di OS durante il periodo di studio: dal 12,7% nel 2011 al 58,8% nel 2018. La spesa complessiva per tutti i farmaci considerati è stata di 3,5 miliardi di dollari entro la fine del 2018, di cui il 96,8% riguardante farmaci che sono stati approvati sulla base di uno studio clinico randomizzato principale. La spesa cumulativa per farmaci senza benefici per OS documentati (1,8 miliardi di dollari [51,6%]) ha superato quella sui farmaci con benefici per OS documentati (1,7 miliardi di dollari [48,4%]) entro la fine del 2018.

In conclusione, per il trattamento di patologie oncologiche il sistema sanitario statunitense fa ricorso a un elevato numero di farmaci per i quali non esistono prove a supporto di utilità in termini di sopravvivenza del paziente. L'insieme di queste prescrizioni aumenta considerevolmente il costo dell'assistenza, senza evidentemente apportare benefici al malato.

Bibliografia

1. Fu M, Naci H, Booth CM, et al. Real-world use of and spending on new oral targeted cancer drugs in the US, 2011-2018. *JAMA Intern Med* 2021 Oct 18; doi:10.1001/jamainternmed.2021.5983