



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

EDITORIAL

Dal New England Journal of Medicine | 7 maggio 2020

L'URGENZA DI CURE DURANTE LA PANDEMIA COVID-19 – IMPARARE FACENDO

di Eric J. Rubin, M.D., Ph.D., David P. Harrington, Ph.D., Joseph W. Hogan, Sc.D., Constantine Gatsonis, Ph.D., Lindsey R. Baden, M.D., e Mary Beth Hamel, M.D., M.P.H.

Clorochina e idrossiclorochina, da sole o in combinazione con azitromicina, sono state molto pubblicizzate come potenziali terapie per Covid-19. Le affermazioni di efficacia sono basate per lo più su aneddoti e serie di casi definiti tanto convincenti che sarebbe contrario all'etica condurre studi con controlli placebo¹. Sulla base di tali "evidenze", queste terapie sono state raccomandate in molte linee guida, comprese alcune linee strategiche nazionali, e sono state ampiamente implementate. Ma le evidenze sono davvero così forti? Uno studio osservazionale ora pubblicato sul *Journal*² esamina l'associazione tra l'uso di idrossiclorochina e gli esiti nei pazienti ospedalizzati con Covid-19 e suggerisce che questo trattamento non è una panacea.

Geleris e colleghi hanno studiato i dati di 1376 pazienti consecutivi con SARS-CoV-2 (il virus che causa Covid-19) che erano stati ricoverati in un centro medico di New York City tra il 7 marzo e l'8 di aprile 2020. L'orientamento dell'ospedale suggeriva l'uso di idrossiclorochina per i pazienti che avevano una saturazione di ossigeno a riposo di meno del 94% mentre respiravano l'aria presente nell'ambiente, ma le decisioni sul trattamento erano a discrezione dei medici.

Il 59% dei pazienti è stato trattato con idrossiclorochina, con un 60% di questi ultimi che ha ricevuto anche l'azitromicina. Gli autori hanno stimato l'associazione tra l'uso di idrossiclorochina e un esito composito di intubazione o morte su un follow-up medio di 22.5 giorni.

Da un confronto semplice e non corretto, il tasso di decessi o intubazioni era più del doppio fra i pazienti cui era stata somministrata l'idrossiclorochina che tra quelli cui non era stata data. Tuttavia

¹ Sciamia Y. Is France's president fueling the hype over an unproven coronavirus treatment? *Science*. April 9, 2020 (<https://www.sciencemag.org/news/2020/04/france-s-president-fueling-hype-over-unproven-coronavirus-treatment>. opens in new tab).

² Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410.

le caratteristiche cliniche dei pazienti trattati con idrossiclorochina e di quelli che non l'avevano presa presentavano differenze sostanziali. Nelle analisi corrette più dettagliate, basate su metodi largamente diffusi per affrontare fattori di confondimento e pregiudizi di selezione, non c'era alcuna evidenza di differenze sostanziali nel tasso dell'esito composito di intubazione o morte (rapporto di rischio, 1.04; 95% intervallo di confidenza, 0.82 a 1.32). Le conclusioni erano costanti in tutte le analisi di sensibilità. In breve, gli autori hanno usato metodi moderni per analizzare con rigore i dati disponibili ora, nonostante i limiti ben noti degli studi osservazionali.

Per interventi che possono essere indagati in modo etico e con praticità in una sperimentazione clinica, le evidenze generate da sperimentazioni con un controllo randomizzato hanno giustamente la priorità sulle evidenze da studi osservazionali. Anche i migliori metodi di correzione usati negli studi osservazionali possono farsi sfuggire importanti pregiudizi sistematici, specialmente nel mezzo di una risposta a una pandemia con un alto tasso di contagio, associata a una mortalità così rapida ed elevata.

Nonostante questo, è difficile ignorare i dati osservazionali che si stanno via via accumulando, potenzialmente rilevanti, provenienti da grandi centri sanitari e altri contesti di cura in tutto il mondo. Le decisioni di cura vengono prese, oggi, senza un chiaro orientamento dai risultati di sperimentazioni. Non è chiaro quando saranno disponibili report da sperimentazioni controllate di alta qualità.

I medici che assistono pazienti con Covid-19 si misurano con importanti scelte terapeutiche. Devono usare principi ampiamente disponibili come idrossiclorochina o azitromicina? La scelta di impiegare questi farmaci è già stata fatta, probabilmente in centinaia di migliaia di pazienti, ma con scarsa evidenza circa i rischi e benefici.

Abbiamo deciso di pubblicare questo report affinché i medici abbiano alcune informazioni basate su rigorose analisi di dati osservazionali disponibili. Comunque, questo studio osservazionale non è in alcun modo un sostituto di sperimentazioni randomizzate, controllate con placebo. Le conclusioni di questo studio hanno posto ampi limiti attorno al potenziale bene (o male) che questi farmaci potrebbero fare. I risultati lasciano aperta la possibilità che questi principi possano avere un modesto beneficio ma non escludono un effetto nocivo, qualcosa che verrà probabilmente accertato solo mediante trial randomizzati controllati ben disegnati e condotti. Da un secolo si conosce il valore di queste sperimentazioni³. E' deludente che, nella pandemia da diversi mesi, non abbiamo ancora risultati da sperimentazioni controllate di una terapia di largo uso.

Quando abbiamo poca idea sulla terapia appropriata, abbiamo un obbligo di contribuire conducendo studi che ci aiuteranno a imparare insieme ai nostri pazienti.

³ Lewis S. Arrowsmith. New York: P.F. Collier, 1925.