

7.dicembre

Prescrizioni off-label politicizzate

*La ricettività delle grandi masse è molto limitata,
la loro intelligenza modesta, ma il loro potere di dimenticare enorme.
In conseguenza di queste evidenze, tutta la propaganda che funziona
deve essere limitata a pochissimi punti e deve ripetere i messaggi
finché l'ultimo membro del pubblico comprenda
ciò che volete che egli capisca dai vostri slogan.*

Adolf Hitler
da Mein Kampf

Viviamo tempi di estrema polarizzazione e politicizzazione dei fatti medici e scientifici, e nessuno sembra essere immune da questa **"propaganda"** che si rivolge alle emozioni più che alla ragione.

La pandemia di COVID-19 ha portato a una miriade di affermazioni di esperti e non esperti di dichiarazioni palesemente false riguardanti la *salute pubblica*, i *fatti scientifici*, la *ricerca biomedica* e le *cure mediche*.

Sfortunatamente, i media hanno dei problemi a distinguere tra la *scienza reale* e la **propaganda travestita da scienza** ed a causa della mancanza di comprensione della natura dinamica della scienza e della qualità iterativa della ricerca scientifica, la gente il pubblico è confusa, e le tradizionali fonti di orientamento precedentemente affidabili,(Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Emea) hanno perso credibilità.

Sebbene la sfiducia pubblica ha lasciato un vuoto, che il pubblico ha riempito con dichiarazioni dubbie da fonti accreditate e laiche. Ulteriormente aggravata da una generale sfiducia nei confronti delle fonti di notizie ufficiali, molti nel pubblico hanno cercato informazioni scientifiche e mediche da fonti non convalidate come i *social media*. Ed è fin troppo chiaro che molte delle fonti dei *social media* hanno dato la priorità ai clic rispetto alla verità.

La mancanza di comprensione della natura dinamica della scienza e della "iperpoliticizzazione" dei fatti di salute pubblica ha influenzato profondamente anche le pratiche prescrittive dei medici, in particolare la prescrizione **off-label** per le condizioni correlate a COVID-19.

La pandemia ha portato al sovraccarico dei sistemi medici e alla comparsa di dilemmi etici che aumentano il rischio di esaurimento ed errori del medico.

Le diverse prescrizioni off-label hanno incoraggiato i medici ad abdicare dal *processo decisionale critico* basato sui casi che ha portato alla politerapia, con benefici poco chiari ma con eventi avversi confermati e talvolta gravi correlati al farmaco.

Questo approccio *"universale per tutti"* alla pratica clinica ha probabilmente portato a un numero significativo di eventi avversi correlati al farmaco, sebbene l'impatto preciso sia impossibile da valutare e, molto probabilmente, non sarà mai compreso appieno.

Nella pratica l'uso del **off-label** consente ai medici di prescrivere farmaci per usi al di fuori delle indicazioni approvate compreso il trattamento non studiato di diverse malattie o gruppi di età e l'uso di dosaggi o vie di somministrazione alternativi



Sebbene le *aziende farmaceutiche* non siano autorizzate a pubblicizzare un farmaco per scopi diversi dalla sua indicazione approvata, l'uso **off-label** è generalmente legale a meno che non violi le linee guida etiche e le norme di sicurezza. L'approvazione normativa per ogni specifica indicazione di farmaco richiede **una indispensabile massa critica di prove** che è costosa da generare. Non ci sono risorse sufficienti o tempo sufficiente per testare ogni farmaco per ogni potenziale indicazione, specialmente durante una pandemia quando il tempo è essenziale, le risorse sono scarse e le prove mediche e la comprensione scientifica si evolvono con la malattia.

Pertanto, l'approccio normativo alla terapia sostiene che tutto ciò che non è esplicitamente proibito richiederà maggiori informazioni e ulteriori studi. Nel frattempo, qualsiasi estrapolazione dovrebbe essere effettuata da un *prescrittore autorizzato* sulla base del giudizio clinico e dello scenario clinico. È importante notare che la *prescrizione standard* di cura per molte condizioni implica usi **off-label**: può essere un modo sicuro ed efficace per trattare una varietà di malattie e condizioni comuni che mancano di trattamenti sicuri ed efficaci.

Ad esempio il **Dipartimento di medicina d'urgenza, Butterworth Hospital (Michigan)**



per gestire la **cefalea vascolare di tipo cervicogeno intrattabile** ha sviluppato uno studio clinico prospettico, randomizzato, in doppio cieco, in cui la **proclorperazina edisilato** per via endovenosa (**Compazine Edisylate**) è stata confrontata con un placebo nel trattamento di forti mal di testa dimostrandosi come trattamento efficace per i pazienti con gravi cefalee vascolari o tensive che si presentano al pronto soccorso.

Ottantadue pazienti adulti con cefalea vascolare o di tipo tensivo sono stati identificati al momento della presentazione a uno dei tre dipartimenti di emergenza partecipanti. Dopo che il paziente ha dato il consenso informato, è stata somministrata a ciascun paziente un'iniezione endovenosa di 2 ml di soluzione salina sterile o proclorperazina edisilato (10 mg) al momento della randomizzazione. I gruppi di trattamento erano simili per quanto riguarda età, sesso, tipo e durata della cefalea. Entro 60 minuti dall'iniezione, il 74% (31/42) di coloro che hanno ricevuto proclorperazina ha avuto un completo sollievo; il 14% (6/42) dei pazienti ha avuto un sollievo parziale. Complessivamente, c'è stato un sollievo completo o parziale del dolore nell'88% (37/42) del gruppo trattato con il farmaco e nel 45% (18/40) del gruppo trattato con placebo. Questa differenza era statisticamente significativa utilizzando l'analisi chi 2. Gli effetti avversi sono stati minimi; un paziente ha manifestato ipotensione ortostatica asintomatica.

Jones J, Sklar D, Dougherty J, White W. [Randomized double-blind trial of intravenous prochlorperazine for the treatment of acute headache.](#) JAMA. 1989 Feb 24;261(8):1174-6. PMID: 2915441.

Tuttavia, l'uso **off-label** può anche comportare rischi per la salute e responsabilità legali. La prescrizione **off-label** viene spesso effettuata utilizzando farmaci generici più vecchi con profili di sicurezza ben documentati, che hanno trovato nuovi usi ma non hanno avuto gli studi formali richiesti dalla FDA per le nuove indicazioni approvate. In molti casi esiste un'ampia letteratura medica a sostegno dell'uso off-label.

Ma come riportato da **Marta Serra-Garcia**, del *Rady School of Management, University of San Diego La Jolla*



la riproducibilità delle ricerche pubblicate è drammaticamente peggiorata: solo il **62%** degli studi pubblicati su *Nature* and *Science* è replicabile, con pubblicazioni non replicabili citate più di quelle replicabili.

Serra-Garcia M, Gneezy U. *Nonreplicable publications are cited more than replicable ones.* Sci Adv. 2021 May 21;7(21):eabd1705. doi: 10.1126/sciadv.abd1705. PMID: 34020944; PMCID: PMC8139580.

Ci sono una moltitudine di ragioni per l'irriproducibilità, come la dimensione degli effetti originali, i limiti della dimensione e del potere del campione e l'interpretazione eccessiva delle relazioni deboli, così come la nostra tendenza a pubblicare risultati positivi e nuovi inaspettati.

Inoltre, gli autori che citano i lavori di altri spesso non valutano attentamente i risultati pubblicati, scegliendo acriticamente quelli che supportano al meglio le loro conclusioni.



Retraction Watch, il blog che riporta le ritrattazioni di articoli scientifici e degli argomenti ad essi correlati è una finestra sulla natura autocorrettiva della scienza e possono fornire informazioni sui casi di frode scientifici. I suoi operatori affermano che, in qualità di giornalisti scientifici, hanno

«scoperto che le ritrattazioni sono la fonte di grandi storie che dicono molto su come viene condotta la scienza». **Retraction Watch** elenca 205 report ritirati relativi a COVID-19 a dicembre 2021 Retraction Watch. <https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/>.

Ci troviamo in una tempesta perfetta: nel bel mezzo di una pandemia, siamo indebitamente influenzati dai social media e dalla diffusione di terapie non provate e false affermazioni medico-scientifiche fuorvianti.

E non è solo la stampa laica a sbagliare. Le riviste mediche hanno aumentato la confusione enfatizzando eccessivamente nuove scoperte e terapie, stimulate in parte dalla necessità per gli autori delle facoltà accademiche di pubblicare i risultati delle loro ricerche.

Di fronte alla necessità di ritirare un articolo, le riviste spesso si assolvono dalla responsabilità per l'accuratezza, affermando che "*Tutti gli autori hanno esaminato il manoscritto e garantito per l'accuratezza e la completezza dei dati*". Combinando questo con complesse burocrazie governative e normative, interpretazioni pubblicizzate di scoperte scientifiche, prescrittori politicizzati.

L'onestà accademica e la corretta *revisione imparziale* dei dati scientifici sono da sempre i capisaldi della ricerca e sono fondamentali per i progressi scientifici e medici. Così come il discorso accademico, il processo iterativo della scoperta scientifica e il rigore, così come la censura di "scienziati e medici fraudolenti".

Tuttavia, l'umiltà e una mente aperta a spiegazioni alternative che potrebbero non essere allineate con gli attuali dogmi scientifici o medici dovrebbero essere propri anche e dei medici generalisti in particolare.

All'inizio di una pandemia, quando non si sapeva quasi nulla del virus SARS-CoV-2, quasi ogni idea ragionevolmente plausibile meritava una certa considerazione. Man mano che ottenevamo rapidamente maggiori informazioni scientifiche sulla patobiologia e l'epidemiologia del virus, il confine tra plausibile e non plausibile è diventato più facile da distinguere.

I ricercatori devono ribadire la credibilità della scienza e i medici nella loro pratica prescrittiva deve avere presente il principio fondamentale della pratica medica: "prima non nuocere".

Nessun *Webinar*, o crediti ECM risolverà il nostro attuale dilemma di prescrizione **off-label** guidato da COVID-19.

Dobbiamo identificare le fonti di disinformazione e discutere le possibili opzioni per contrastarle attraverso un'educazione persuasiva ed efficace sulle migliori pratiche di prescrizione, al fine di proteggere la salute pubblica e far progredire la medicina e la scienza.

Allo stesso modo, è di fondamentale importanza educare "la gente" sui pericoli reali delle prescrizioni **off-label influenzate politicamente** e delle false dichiarazioni in materia di salute, medicina e scienza.

Quando un medico con un alto profilo sui media convenzionali o sui social media approva pubblicamente l'uso **off-label** di un farmaco per il quale vi è una forte evidenza di non efficacia o danno, i clinici e gli scienziati accademici, dobbiamo essere disposti a censurarlo pubblicamente e impegnarci immediatamente con il pubblico in una discussione sulle questioni farmacoterapeutiche.

Sfortunatamente, la pandemia di COVID-19 e i suoi effetti fisiologici e sociali devastanti e imprevedibili sembrano dare a questi “audaci i prescrittori” , e persino ai tribunali che considerano i ricorsi contro il rifiuto di utilizzare terapie non indicate, la possibilità di supportare terapie **off-label** non testate e potenzialmente pericolose che sono state troppo spesso promosse da politici e personaggi famosi.

La domanda fatidica: che fare ?

Gli operatori sanitari dovrebbero comunicare ai pazienti le prescrizioni **off-label** come parte del processo decisionale condiviso con i pazienti e le famiglie quando possibile, ma in particolare quando l'uso del farmaco ha avuto poche o nessuna evidenza di efficacia per la condizione per la quale è stato prescritto e ci sono alternative riconosciute. In altre parole Il medico ha il dovere e la responsabilità di valutare i dati e, insieme al paziente, decidere l'opzione migliore attraverso un processo decisionale condiviso.

Mentre la **propaganda** impone all'uomo *ciò che deve pensare*, mentre **l'istruzione** insegna all'uomo *come dovrebbe pensare*.

Dovrebbe essere sviluppata una formazione per i *prescrittori praticanti* sulle questioni etiche e legali relative alla prescrizione **off-label**. Le informazioni sull'efficacia dell'uso **off-label** dei farmaci dovrebbero essere raccolte e condivise. Ci dovrebbe essere il monitoraggio delle prescrizioni **off-label** e la segnalazione richiesta di eventuali eventi avversi.

Viatico: Diventiamo schiavi della propaganda nel momento in cui consegniamo interamente a qualcuno altro le chiavi della definizione della realtà.



Lecture consigliate

- Shojaei A et al . **COVID-19 and off label use of drugs: an ethical viewpoint**. Daru. 2020 Dec;28(2):789-793.
- Bilbul M et al. **Psychopharmacology of COVID-19. Psychosomatics**. 2020 Sep-Oct;61(5):411-427.
- Ferorelli D et al. **Off-Label Use of COVID-19 Vaccines from Ethical Issues to Medico-Legal Aspects: An Italian Perspective**. Vaccines (Basel). 2021 Apr 23;9(5):423.
- Li QY et al **Ethical review of off-label drugs during the COVID-19 pandemic**. World J Clin Cases. 2022 Jun 16;10(17):5541-5550.
- deSante-Bertkau JE et al. **Off-Label Prescription of COVID-19 Vaccines in Children: Clinical, Ethical, and Legal Issues**. Pediatrics. 2022 Feb 1;149(2):e2021054578.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 7. Dicembre

OMICRON: i dettagli di venti mutazioni "chiave"

La verità di ogni storia è nei dettagli. A volte piccoli dettagli che risultano impercettibili decidono tutto! Non dovremmo mai trascurare i dettagli. Sono sempre pronti a raccontarci la verità. I dettagli fanno la perfezione e la perfezione non è un dettaglio. Il 26 novembre 2021, l'OMS ha designato la variante B.1.1.529 una variante preoccupante, denominata Omicron . A partire dal 29 novembre, sono stati segnalati casi confermati di questo nuovo VOC in Sud Africa, Botswana e più di altri 12 paesi. Perché Omicron sta causando preoccupazione? Uno dei motivi per cui questa variante sta suscitando interesse e preoccupazione è dovuto al numero alla serie senza precedenti di mutazioni genetiche. Si tratta di una variante altamente divergente con 50 mutazioni di cui più di 30 a carico della proteina spike. Inoltre, alcune mutazioni familiari identificate su omicron sono apparse anche su altri VOC, il che suscita preoccupazioni sul suo potenziale di fuga immunitaria e sulla sua maggiore trasmissibilità. Un altro allarme è epidemiologico e la velocità di trasmissione di queste varianti. Secondo il risultato del test PCR, Omicron è responsabile di oltre il 90% delle infezioni nel Gauteng. L'analisi delle acque reflue a Pretoria per le tracce del virus Sars-Cov-2 - un indicatore delle dimensioni dell'epidemia - ha suggerito che le infezioni sono aumentate vicino ai livelli visti l'ultima volta durante l'ondata delta di sei mesi fa.

Le mutazioni chiave su Omicron:

- **G339D G339D** è una rara mutazione del nucleo RBD presente nell'Omicron VOC. Ha una frazione di fuga leggermente elevata (0,048) per sotrovimab nel test DMS del laboratorio Bloom.
- **K417N K417N/T** sono mutazioni RBM del sito di legame ACE2 presenti nei VOC Beta (K417N), Gamma (K417T) e Omicron (K417N).
K417N è stato riportato anche in due sottolineaggi della variante Delta (AY.1 e AY.2). Entrambe le mutazioni riducono il legame di ACE2.
K417N conferisce una suscettibilità ridotta di oltre 100 volte a etesivimab e una suscettibilità ridotta di circa 30 volte a casirivimab, ma sembra mantenere la suscettibilità ai restanti mAb nello sviluppo clinico avanzato.
K417N /T conservano la piena suscettibilità ai campioni di plasma di persone convalescenti.
- N440K N440K** è una mutazione RBD sempre più comune, che si trova nell'Omicron VOC e in molti altri lignaggi globali. Provoca una resistenza di alto livello a imdevimab e C135, due mAb che legano la regione centrale dell'RBD. Mantiene la suscettibilità al sotrovimab, un altro mAb che lega il nucleo. Sulla base di dati limitati, non sembra ridurre la suscettibilità alla maggior parte dei campioni di plasma convalescenti. -

G446S G446V è una rara mutazione RBD nel sito di legame ACE2. In uno studio è stato riportato che si verificava nel 4,5% dei partecipanti allo studio REGN-COV2 (casirivimab+imdevimab) con una frazione allelica superiore al 15%. Provoca una resistenza di alto livello a imdevimab e C135. Mantiene la suscettibilità al casirivimab ma non è stato testato contro la maggior parte degli altri mAb negli studi di fase III.

G446S è una rara mutazione presente nel Omicron VOC. È associato alla resistenza all'imdevimab nel test DMS del laboratorio Bloom.

S477N S477N è una mutazione comune dell'RBM che è aumentata gradualmente dall'inizio della pandemia ed è presente nell'Omicron VOC. Aumenta la forza del legame ACE2. Non è stato dimostrato che riduca la suscettibilità a nessuno degli mAb approvati dalla FDA EUA. **T478K T478K** è una mutazione presente RBD nel Delta VOC in combinazione con L452R e nel Omicron VOC in combinazione con altre mutazioni multiple RBD. I suoi effetti sugli mAbs e sul plasma immunitario non sono stati ben studiati, sebbene sembri mantenere il legame invariato con ciascuno degli mAb approvati dall'EUA. T478I è una mutazione RBD non comune, che ha dimostrato di essere suscettibile a ciascuno degli mAb approvati dall'EUA. - **E484A E484** è riconosciuto da un'alta percentuale di Abs policlonali che si sviluppano in persone infette da SARS-CoV-2. **E484A** è una rara mutazione presente nel Omicron VOC. È stato selezionato in vitro da diversi mAbs e in vivo da bamlanivimab e casirivimab/imdevimab. Riduce notevolmente la suscettibilità a C121, C144 e diversi mAb aggiuntivi. - **Q493K Q493R/K** sono rare mutazioni RBD del sito di legame ACE2 selezionate in vitro da casirivimab, bamlanivimab e molti altri mAb. Sono associati a un ridotto legame a bamlanivimab, etesivimab e casirivimab e a una ridotta neutralizzazione da parte di più mAb provocati dal vaccino. Sono stati riportati anche in pazienti con infezioni prolungate. **Q493R** è presente nella Omicron VOC. - **Q498R Q498H** è una rara mutazione RBD che sembra aumentare il legame sia al recettore ACE2 umano che a quello murino. **Q498R** è presente in Omicron VOC. - **N501Y N501Y** è una mutazione RBM del sito di legame ACE2 presente nei VOC Alpha , Beta , Gamma e Omicron . **N501Y** aumenta il legame ACE2 e aumenta la replicazione del virus nelle cellule delle vie aeree superiori umane. **N501Y** non influenza il legame e la neutralizzazione della maggior parte degli mAb. Il solo N501Y è raramente associato a una ridotta suscettibilità al plasma convalescente o al plasma di persone che ricevono i vaccini Pfizer/BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273 o Novavax NVX-CoV2373. - 69-70 Le delezioni NTD alle posizioni 69/70 sono presenti nei VOC Alpha e Omicron e nell'Eta VOI. Sono associati a un aumento della replicazione del virus. Non riducono la suscettibilità agli mAb neutralizzanti o al plasma convalescente. Questa delezione impedisce l'amplificazione di uno dei tre segmenti genomici in un test diagnostico di PCR comunemente usato, determinando un fenomeno denominato fallimento del bersaglio del gene S (SGTF). SGTF è stato utilizzato come proxy per la variante Alpha nelle regioni in cui questa variante co-circolava con altre varianti prive di questa delezione. **P681H P681H** è prossimale al sito di scissione della furina S1/S2. È presente nei VOC Alpha e Omicron e Theta VOI e in un numero crescente di ceppi globali. **P681R** è presente anche nei VOC Delta e Kappa VOI e in A.23.1. L'aumento della carica positiva associata a entrambe le mutazioni sembra influenzare il tropismo del virus aumentando la scissione S1/S2 nelle cellule epiteliali delle vie aeree umane. - 143-145 Le delezioni NTD tra le posizioni 141-146 si verificano nei VOC Alpha e Omicron e nell'Eta VOI. Sono associati alla resistenza a diversi mAb neutralizzanti che si legano a NTD, ma non sembrano ridurre l'attività neutralizzante del plasma di persone convalescenti o vaccinate. - **H655Y H655Y** si verifica nei VOC Gamma e Omicron e in molti altri lignaggi SARS-CoV-2. Aumenta la scissione e la replicazione delle proteine spike in vitro. - **N679K** Le mutazioni appena a monte della scissione della furina S1/S2, tra cui Q675H/R, Q677H/P, N679K e P681H/R, si sono verificate indipendentemente in molti lignaggi globali di SARS-CoV-2. - G142D e T95I G142D e T95I sono comuni mutazioni NTD presenti nei VOC Delta e Omicron .

Inoltre, alcune rare mutazioni fondamentali RBD, tra S371L, S373P, S375F, G496S, Y505H, T547K, D796Y, sono stati identificati nel Omicron VOC e necessitano di ulteriori studi.

Il Diavolo è nei dettagli (Gustave Flaubert)

