



NO GRAZIE

Lettera di informazione periodica

Esce ogni mese (o quasi); contiene le notizie più significative pubblicate anche sul sito www.nograzie.eu e su facebook <https://facebook.com/pages/NoGraziePagoIo/180764791950999>

Lettera n. 90 – Marzo 2021

Lezioni dai dati di mortalità per Covid-19 tra paesi

Questo [articolo](#) open access, di cui proponiamo la traduzione dell'abstract, è molto istruttivo.

Obiettivo. Molte fonti online forniscono dati aggiornati open access su numeri, tassi e proporzioni di morti per Covid-19. L'articolo mira a comparare e a interpretare le tendenze dei tassi di mortalità e letalità, e dell'eccesso di mortalità per tutte le cause tra Paesi.

Metodi. Abbiamo usato dati provenienti da registri aperti (soprattutto Our World in Data) per comparare le mortalità in 11 paesi occidentali (Austria, Belgio, Canada, Francia, Germania, Italia, Olanda, Spagna, Svezia, UK, USA). Le comparazioni tra Paesi hanno riguardato le tendenze dei tassi di mortalità e letalità (in entrambi i casi con i decessi per Covid-19 al numeratore) e gli eccessi di mortalità per tutte le cause (cioè le morti osservate nei periodi epidemici rispetto a quelle attese in base ai dati degli stessi periodi in anni precedenti).

Risultati. Sebbene il Belgio sia al primo posto per mortalità da Covid-19 (probabilmente a causa di criteri molto ampi per l'attribuzione di un decesso al Covid-19), non lo è in termini di eccesso di mortalità per tutte le cause. All'opposto, comparate al Belgio, UK, Italia e Spagna riportano

Segue a pag. 2

Indice

1. Linee guida e conflitti di interessi: cronologia di un esempio recente	2
2. Regolamentazioni sui conflitti di interessi nelle Scuole di Medicina	4
3. Quanta credibilità dei risultati di efficacia e sicurezza, se i trial hanno certe caratteristiche?	5
4. Oltre la semplice dichiarazione di conflitti di interessi	8
5. Obbligatorietà della vaccinazione anti-Covid per i sanitari?	9



Tutto il materiale originale dei NoGrazie è disponibile secondo la licenza Creative Commons 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/it>), e può essere liberamente riprodotto citando la fonte; materiali di diversa provenienza (citazioni, traduzioni o riproduzioni di testi o immagini appartenenti a terze persone) non vi sono compresi e l'autorizzazione alla riproduzione va richiesta ai rispettivi proprietari.

Lezioni dai dati di mortalità per Covid-19 tra paesi

Segue da pag. 1

una mortalità per Covid-19 minore (probabilmente a causa di definizioni più restrittive per i decessi da Covid-19), ma un maggiore eccesso di mortalità per tutte le cause. Germania e Austria sono i soli Paesi per i quali mortalità e letalità per Covid-19 ed eccesso di mortalità per tutte le cause mostrano uniformemente i tassi più bassi.

Conclusioni. L'eterogeneità tra Paesi nelle statistiche di mortalità e letalità per Covid-19 può essere in larga parte spiegata da differenze nei criteri di attribuzione della causa di morte, dalla struttura per età e co-morbidità, e dalle politiche per l'identificazione dei casi asintomatici di infezione da SARS-CoV-2. L'eccesso di mortalità per tutte le cause è raccomandabile come misura più affidabile di comparazione tra Paesi.

1. Linee guida e conflitti di interessi: cronologia di un esempio recente¹

Ottobre 2019

Con grande clamore, David Taggart, coordinatore del gruppo di cardiocirurghi nello studio EXCEL, durante il meeting annuale dell'Associazione Europea di Chirurgia Cardio Toracica (EACTS), chiede che il suo nome sia cancellato dalla lista degli autori di uno studio recentemente pubblicato sul New England Journal of Medicine (NEJM), poiché i dati sulla mortalità non lo convincono. Ma partiamo dall'inizio.

2010

Durante l'estate, inizia la raccolta dati per un RCT dall'acronimo EXCEL. Lo studio compara l'efficacia e la sicurezza di due trattamenti per l'ostruzione della coronaria sinistra in pazienti a basso rischio: la procedura chirurgica di rivascolarizzazione aorto-coronarica (CABG) e la metodica percutanea (PCI) con introduzione di uno stent medicato. Sponsor dello studio è Abbott, nota azienda produttrice di stent. Si pensa di arruolare 2000 pazienti. Per la valutazione si sceglie un outcome composito: mortalità totale, stroke e infarto miocardico (MI). Per quest'ultimo si sceglie una definizione inusuale, ma si promette che sarebbero stati forniti i dati calcolati con la definizione corrente più diffusa. La durata viene programmata a 5 anni; prevista una comunicazione intermedia a 3 anni. A CABG e PCI si sottopongono centinaia di migliaia di pazienti ogni anno; si tratta di procedure per le quali è importante fare una scelta ponderata. Sono in gioco migliaia di dollari, soprattutto per la metodica che risulta più efficace e sicura secondo le prove scientifiche.

Marzo 2016

Lars Wallentin, cardiologo a Uppsala e presidente del DSMB (gruppo indipendente che monitora la sicurezza dello studio), riceve i dati preliminari a 3 anni, in seguito comunicati all'EACTS in vista della revisione delle linee guida 2018 sul by pass aorto-coronarico. I dati mostrano un chiaro aumento di mortalità con la metodica stent (PCI). A quell'epoca il principale autore di EXCEL, Greg Stone, è già in possesso dei dati anche a 5 anni, che confermano l'aumento di differenza di mortalità fra le due metodiche, a sfavore della PCI, ma li tiene nascosti. Stone all'epoca è anche co-direttore della Fondazione ricerche cardiovascolari, finanziata da Abbott.

8 dicembre 2016

Sul NEJM vengono pubblicati i dati a 3 anni; la mortalità totale risulta significativamente più

¹ La maggior parte dei dati è stata liberamente elaborata da Cohen D, Brown E. *Is the Tide Turning on the 'Grubby' Affair of EXCEL and the European Guidelines?* https://www.medscape.com/viewarticle/939944_print

elevata nel gruppo con stent (PCI 8,2% vs CABG 5,9%), ma la differenza non è commentata. Gli autori presentano invece come equivalenti le due opzioni (“*PCI with everolimus-eluting stents was noninferior to CABG*”). Nella dichiarazione di conflitti di interessi (CdI), i 4 principali autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti di vario genere da più aziende, in genere produttrici di stent coronarici.² Richiesta di spiegazioni, Abbott, sponsor di EXCEL, risponde che la decisione di mettere in secondo piano i dati della mortalità totale è una scelta degli autori dello studio, l’azienda non ne era al corrente. In realtà i dati sono ben noti poiché Charles Simonton, uno degli autori di EXCEL, è dipendente Abbott, e dunque conosceva bene le perplessità espresse dal DSMB sull’argomento.

Settembre 2017

Preoccupato dall’aumento di mortalità con PCI, un componente del DSMB (Wallentin) scrive a Greg Stone chiedendogli di aggiornare i dati. La richiesta viene respinta, motivazione: lo studio prevede un outcome composito e non è statisticamente conformato per calcolare le differenze nella sola mortalità totale.

Ottobre 2017

Si stanno approntando le Linee Guida (LG) delle società europee di cardiocirurgia (EACTS) e cardiologia (ESC). Quest’ultima incarica James Brophy, cardiologo ed epidemiologo alla McGill University, di rivedere tutte le prove sull’argomento, come esperto esterno. Secondo Brophy, con 73% di probabilità ci si dovrebbero aspettare 2 eventi compositi in più con la metodica PCI ogni 100 pazienti trattati. Per alcuni pazienti la differenza può essere sufficiente per optare per la soluzione cardiocirurgica e sconsiglia di inserire le due metodiche, PCI e CABG, nella stessa classe di raccomandazione. Presentare come equivalenti le due metodiche - aggiunge Brophy - è ingannevole, poiché molti medici leggono solo le raccomandazioni finali e non le motivazioni complete che hanno portato alla scelta. L’autore principale delle LG ESC/EACTS e circa un terzo degli altri estensori dichiarano di aver ricevuto pagamenti da aziende produttrici di stent.

Febbraio 2018

Kappetein, segretario generale di EACTS, che sta seguendo le LG come cardiocirurgo, lascia l’incarico per andare a dirigere il settore cardiovascolare della Medtronic.

25 agosto 2018

Alla fine, il panel incaricato di rivedere le LG decide di non fare alcuna modifica e così le LG 2018 ESC/EACTS sulla rivascularizzazione miocardica indicano PCI e CABG come procedure equivalenti per sicurezza, entrambe in Classe IA. Diversa scelta operano invece le LG USA.

23 settembre 2018

Alla TCT conference (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics), Greg Stone presenta finalmente i dati della mortalità a 3 anni di EXCEL, a netto sfavore per la metodica PCI. L’ammissione è però tardiva in quanto le LG europee sono già state pubblicate da 3 settimane. La comunicazione si svolge in forma defilata, sezione didattica in una piccola stanza. In contemporanea, invece, nel salone principale del convegno, sono strombazzati i risultati di EXCEL

Febbraio 2019

Head, allievo e co-autore con Kappetein di EXCEL, lascia il gruppo di revisori delle LG per diventare direttore del settore Clinical Evidence di Medtronic.

16 luglio 2019

I risultati di EXCEL a 5 anni sono pubblicati sul NEJM. Ancora una volta, il dato della differenza di mortalità viene sottaciuto (“*there was no significant difference between PCI and CABG*”).³ Si tratta

² <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1610227>

³ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1909406>

di un fatto particolarmente grave poiché viene confermato il risultato di parità a 3 anni, che aveva influenzato le LG europee 2018.

Novembre 2019

Nel frattempo, i dati non pubblicati dello studio EXCEL, dove compaiono i conteggiati con la definizione di infarto più comunemente usata, arrivano alla trasmissione BBC-Newsnight. Il numero di eventi cardiaci così ricalcolato risulta essere 80% più elevato con lo stent (PCI) rispetto alla rivascolarizzazione coronarica (CABG). L'outcome composito (mortalità totale, stroke e infarto) con la nuova e più accettata definizione di infarto, risulta chiaramente a favore della CABG.⁴

Dicembre 2019

Stone risponde a BBC-Newsnight: i dati così presentati sono immaginari (*'fake information'*). Dopo la trasmissione, il panel di EACTS, che non era al corrente del ricalcolo, ritira il proprio nome dalle LG 2018, mentre il suo segretario generale giudica preoccupante il fatto che queste abbiano fornito raccomandazioni scorrette.

16 luglio 2020

Dopo la pubblicazione, David Taggart scrive al NEJM ed esprime forte perplessità sui dati dello studio con tre motivazioni:

- L'aumento di rischio di mortalità nel gruppo stent (+4%) risulta particolarmente significativo tenendo conto della relativamente giovane età dei pazienti (media 66 anni).
- La dichiarazione degli autori di non esserci stata alcuna differenza fra le due procedure è ingannevole, dal momento che già nei dati a 3 anni il divario di mortalità era ben chiaro.
- L'uso di una particolare definizione di infarto ("infarto periprocedurale"), rispetto alla definizione classica, ha chiaramente penalizzato il gruppo trattato con rivascolarizzazione chirurgica, portando alla ingannevole parità di eventi nel due bracci.

Taggart lamenta poi che erano stati promessi i conteggi anche con la definizione classica di infarto, non visibili però all'atto della pubblicazione.⁵ Nella risposta alla lettera, Gregg Stone rivela i dati completi di EXCEL con le due definizioni di infarto. Con quella più tradizionalmente accettata gli eventi sono maggiori con lo stent (PCI), ma giustifica in ogni caso la validità dei risultati come pubblicati.

6 Ottobre 2020

Le LG 2018 sono ancora in vigore, anche se ESC/EACTS annunciano che saranno presto riviste.

A cura di Giovanni Peronato

2. Regolamentazioni sui conflitti di interessi nelle Scuole di Medicina

Negli ultimi decenni il tema dei CdI è stato al centro di un vivace dibattito. Numerosi studi hanno mostrato come le relazioni finanziarie con l'industria possono introdurre "bias" nella ricerca e nella formazione medica;⁶ questo ha portato alcune scuole di medicina a introdurre regolamenti istituzionali, o politiche sui CdI. Una recente revisione sistematica ha analizzato la presenza di tali politiche in scuole di medicina e ospedali universitari, il loro contenuto e il loro impatto sull'attività

⁴ <https://www.bbc.com/news/health-50715156>

⁵ https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1909406#article_letters

⁶ Lo B, Field MJ. Conflict of interest in medical research, education, and practice. Washington, DC: National Academies Press; 2009

di ricerca e formazione.⁷ Sono stati inclusi ventidue studi, tutti condotti in paesi ad alto reddito, prevalentemente in Nord America. Venti studi hanno valutato la presenza di politiche sui CdI: prevalenza dal 5% al 100% (mediana: 85%). Nove studi hanno analizzato quanto le politiche fossero restrittive o permissive in ambiti come accettazione di regali, pasti, campioni di farmaci, visite dei rappresentanti farmaceutici, dichiarazione dei CdI, sponsorizzazione di eventi formativi. Il punteggio variava dal 2% al 73% (mediana: 30%); un punteggio basso sta a indicare una regolamentazione debole. Le università nordamericane hanno mostrato di avere più frequentemente politiche restrittive rispetto alle istituzioni europee. Nessuno degli studi inclusi ha valutato l'impatto delle politiche sui risultati della ricerca, sulla qualità o sul contenuto della formazione. Lo studio ha rivelato una grande variabilità sia per quanto riguarda la presenza sia per quanto riguarda il contenuto delle politiche sui CdI. I rapporti con l'industria pongono importanti sfide etiche e la presenza di politiche istituzionali chiare e restrittive potrebbe fornire una roadmap per ricercatori e studenti e aiutare a eliminare potenziali aree grigie.

Alice Fabbri

3. Quanta credibilità dei risultati di efficacia e sicurezza, se i trial hanno certe caratteristiche?

Partendo da un esempio di attualità, si possono formulare alcune considerazioni generali sulla relazione tra CdI di autori, presenza di sponsor commerciali e altre caratteristiche dei trial, e credibilità delle ricerche biomediche, anche di quelle con disegno formalmente più valido. In un articolo su Scienza in Rete,⁸ gli autori indicano alcune delle critiche del vicedirettore del BMJ, Peter Doshi, allo studio randomizzato controllato (RCT) sul vaccino anti-Covid-19 di Pfizer,⁹ con cui concordano, e altre su cui invece non sono d'accordo. Personalmente condivido la maggior parte delle loro osservazioni, compreso il dissenso sull'ipotesi, molto improbabile, che l'efficacia del vaccino Pfizer dichiarata nel relativo RCT possa scendere tra il 19 e il 29% per i motivi citati da Doshi.¹⁰ C'è tuttavia un altro punto molto importante che tutti i commentatori non sembrano finora aver considerato, relativo alla credibilità dei risultati di efficacia e di sicurezza di una tecnologia sanitaria presentati in ricerche che la riguardano, credibilità che risulta complessivamente ridotta in presenza delle caratteristiche generali di seguito illustrate.

1. Studi con sponsor commerciali/industriali e *sponsorship bias*.

Una rassegna sistematica Cochrane ha incluso studi empirici che hanno confrontato in modo quantitativo studi primari su farmaci o dispositivi medici con sponsor commerciale rispetto a studi con altre fonti di finanziamento.¹¹ I risultati di efficacia hanno favorito in modo significativo i prodotti di sponsor commerciali rispetto a studi senza sponsor commerciale (RR 1,27; 1,17-1,37); e ciò è accaduto anche nelle conclusioni (RR 1,34; 1,19-1,51). Inoltre, gli studi con sponsor commerciale hanno mostrato meno coerenza tra risultati riportati e conclusioni espresse. Infine hanno mostrato una tendenza (RR 1,37; 0,62-2,93) a mostrare una maggior sicurezza dei prodotti studiati; come si può osservare, questa non ha raggiunto la significatività statistica, ma va nella stessa direzione ed è di entità paragonabile agli altri sbilanciamenti. Tutto ciò, in assenza di chiari

⁷ Fabbri A, Hone KR, Hróbjartsson A, Lundh A. Conflict of interest policies at medical schools and teaching hospitals: a systematic review of cross-sectional studies. *Int J Health Policy Manag* 2021; doi:10.34172/ijhpm.2021.12

⁸ <https://www.scienzainrete.it/articolo/peter-doshi-non-ha-tutti-torti-ma-qualcuno-forse-s%C3%AC/roberta-villa-roberto-buzzetti/2021-01>

⁹ Polack F, Thomas SJ, Kitchin N et al. [Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine](#). *New Engl J Med* 2020;383:2603-15. [nejmoa2034577_disclosures.pdf](#)

¹⁰ Doshi P. [Pfizer and Moderna's "95% effective" vaccines—we need more details and the raw data](#). January 4, 2021

¹¹ Lundh A, Lexchin J, Mintzes B et al. Industry sponsorship and research outcome (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017. Issue 2. Art. No.: MR000033

problemi metodologici che lo possano spiegare, ha fatto coniare ai revisori Cochrane il termine sponsorship bias.

2. Ricercatori principali con legami finanziari con i produttori del farmaco in studio.

Una ricerca su un campione random di 190 RCT sull'efficacia di farmaci, pubblicati nel 2013 su riviste cliniche "core", ha mostrato che legami finanziari con il produttore del farmaco in studio da parte del primo e dell'ultimo (senior) autore di ciascun RCT si associavano con risultati positivi (OR 3,57; 1,7-7,7).¹² I risultati sistematicamente migliori (rispetto a RCT con autori senza le suddette relazioni finanziarie) si rilevavano in modo indipendente dallo sponsorship bias.

3. Troncatura rispetto ai tempi predefiniti.

Una ricerca meta-epidemiologica ha confrontato i risultati di 91 RCT interrotti precocemente "per benefici" rispetto al follow-up pre-specificato (ma secondo gli autori quanto segue vale anche per interruzioni per altri motivi) con quelli di 424 RCT appaiati non troncati che affrontavano gli stessi problemi.¹³ I RCT troncati presentavano sovrastime sistematiche dei benefici, e in quasi 2/3 dei casi questi ultimi non risultavano statisticamente significativi nei corrispondenti RCT non troncati. L'entità della sovrastima variava con il numero di eventi primari rilevati. In particolare era: molto ampia in RCT con meno di 200 eventi (rapporto tra rischi relativi [RR] 0,37; 0,31-0,44), grande con 200-500 eventi (rapporto tra RR 0,65; 0,56-0,77), moderata ma sempre significativa con più di 500 eventi (rapporto tra RR 0,88; 0,80-0,96).

4. RCT non in cieco e con esiti "soggettivi" o "misti".

Un altro studio meta-epidemiologico aveva mostrato che, rispetto a un doppio cieco, un doppio cieco assente o poco chiaro si associava a un'esagerazione media del 13% di tutti gli esiti (rapporto di odds ratios [ROR] 0,87; intervalli di credibilità [CrI] 0,79-0,96), e del 22% per esiti soggettivi o misti (ROR 0,78; CrI 0,65-0,92).¹⁴ In caso di esiti soggettivi o misti (cioè in parte discrezionali), anche generazioni di sequenze di randomizzazione inadeguate o non chiare (vs adeguate), o inadeguato o non chiaro mascheramento dell'allocazione (vs adeguato) si associavano ad esagerazioni significative degli esiti. In realtà, un successivo studio meta-epidemiologico non ha confermato gli effetti della cecità sopra descritti negli RCT, osservando che tale requisito potrebbe essere meno importante di quanto prima ritenuto, o che i nuovi risultati nulli possano esser dovuti a limiti nell'approccio meta-epidemiologico (come confondimento o misclassificazione).¹⁵ Anche questi autori hanno comunque concluso che, in attesa di replica di studi analoghi, la cecità debba restare una salvaguardia metodologica nei RCT.

Discussione

Il RCT sul vaccino Pfizer, come pure quello relativo al vaccino Moderna,¹⁶ presentano multiple caratteristiche associate a esagerazione dei benefici (e in tendenza della sicurezza) dei prodotti in studio:

- Per quanto riguarda il punto 1, la sponsorship commerciale è esclusiva (Pfizer) o preminente (Moderna).
- Per il punto 2, il primo e l'ultimo ricercatore, e molti (Moderna) o la grande maggioranza (Pfizer) degli altri, dichiarano relazioni finanziarie con gli sponsor commerciali.

¹² Ahn R, Woodbridge A, Abraham A et al. Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: cross sectional study. *BMJ* 2017;356:i6770

¹³ Bassler D, Briel M, Montori VM et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effect: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010;303:1180-7

¹⁴ Savovic J, Jones HE, Altman DG, et al. Influence of Reported Study Design Characteristics on Intervention Effect Estimates From Randomized, Controlled Trials. *Ann Intern Med* 2012;157:429-38

¹⁵ Moustgaard H, Clayton GL, Jones HE et al. Impact of blinding on estimated treatment effects in randomised clinical trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2020;368:l6802

¹⁶ Baden L, El Sahly HM, Essink B et al. [Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine](#). *New Engl J Med* 2021;384:403-16. [nejmoa2035389_disclosures.pdf](#)

- Per il punto 3, RCT al momento troncati come quelli in esame, finora con meno di 200 eventi ciascuno, si assocerebbero a una sovrastima media molto importante dei benefici riscontrati, che si dovrebbero valutare in modo più corretto al termine del follow-up pianificato. Se però i partecipanti del gruppo placebo dovessero (a richiesta) ricevere i vaccini con corsia preferenziale come premio per la partecipazione ai RCT, si precluderebbe la possibilità di arrivare a confronti randomizzati alla scadenza naturale dei follow-up specificati nei protocolli. L'unica prospettiva di valutazione, meno rigorosa, di efficacia e sicurezza sarebbe affidata a ricerche di disegno meno valido, o alla farmacovigilanza, con i gravissimi limiti di una vigilanza che non fosse al tempo stesso attiva e con scrupolosa applicazione dell'algoritmo OMS di valutazione di causalità.¹⁷
- Per il punto 4, la minor credibilità dei risultati per sintomi "soggettivi o misti" dovrebbe riguardare anche i sintomi suggestivi di Covid-19 che portavano all'esecuzione del tampone o all'aggiudicazione degli esiti, percorso soggetto a importanti gradi di discrezionalità.

Ciascuna delle suddette caratteristiche (quanto meno le prime tre) è in grado di ridurre la fiducia nei risultati e nelle conclusioni dei RCT, e la loro compresenza dovrebbe decisamente indebolire la credibilità complessiva dei trial. È singolare che finora non sia stato sollevato questo problema.

Allargando lo sguardo anche oltre ai RCT dedicati ai vaccini anti-Covid, poiché le caratteristiche descritte sono diventate frequenti nel mondo della ricerca biomedica e rischiano di comprometterne in modo grave la credibilità, si formulano alcune considerazioni e proposte di possibili contromisure.

- A. La credibilità di risultati e conclusioni di RCT con le caratteristiche descritte non dovrebbe essere messa sullo stesso piano di quella di RCT che non le presentano, ma esplicitamente declassata.
- B. Le criticità su esposte andrebbero ricercate in modo sistematico in qualsiasi articolo scientifico di interesse, senza riguardo per la fama/impact factor della rivista che lo ospita, tenendole in debito conto nella valutazione delle ricerche. Si ricordino in proposito le celebri analisi e dichiarazioni di Marcia Angell, dopo due decenni di direzione del *New England Journal of Medicine*.¹⁸
- C. Si condivide la richiesta già formulata da Tom Jefferson, storico revisore Cochrane, di rovesciare l'ordine di verifica previsto da classici strumenti di valutazione EBM.¹⁹ Si pensi ad esempio ad AGREE,²⁰ strumento proposto per la valutazione di Linee Guida, che pone solo ai numeri 22 e 23 (Dimensione 6: Indipendenza Editoriale) di una lunga serie le voci "Ente finanziatore" e "Conflitti d'interesse", con relativi criteri di reporting. La proposta di Jefferson era invece di verificarli subito e di cestinare uno studio quando non contiene una dichiarazione di CdI. La proposta andrebbe però completata con il declassamento della credibilità di studi che presentino una o più delle criticità sopra richiamate, anche quando sono dichiarati sponsor e CdI dei ricercatori, in termini di relazioni finanziarie con lo sponsor.
- D. Tali valutazioni andrebbero espresse in chiaro nel commentare ricerche, magari mostrando anche come cambierebbero le stime se si applicasse il declassamento dei risultati mediamente desumibile dagli studi meta-epidemiologici. Tale prassi sarebbe, certo, non ortodossa, ma inizierebbe a disincentivare il comune ricorso a pratiche che hanno mostrato nelle indagini meta-epidemiologiche di poter condizionare pesantemente i risultati della ricerca.

¹⁷ Bellavite P, Donzelli A. [Adverse events following measles-mumps-rubella-varicella vaccine: an independent perspective on Italian pharmacovigilance data](#) [version 2; peer review: 2 approved]. F1000Res 2020;9:1176

¹⁸ Angell M. The truth about the drug companies. how they deceive us and what to do about it. Random House, 2005

¹⁹ Jefferson T. Attenti alle bufale... e ai mandriani. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2008

²⁰ AGREE Next Step Consortium. AGREE II. Checklist per valutare la qualità delle linee guida. Fondazione GIMBE: Bologna, luglio 2019. Disponibile su: www.gimbe.org/agree

- E. Anche se primo e ultimo autore non dichiarano CdI, andrebbe attuata qualche verifica indipendente in proposito. Infatti, l'omessa dichiarazione di CdI è prassi frequente persino tra gli autori di linee guida, dove le verifiche preventive dovrebbero essere più rigorose, ed è risultata quasi quattro volte più comune con sponsor non governativi (30,6% vs 8,1%).²¹
- F. Se si rilevano dichiarazioni non veritiere, le riviste che hanno ospitato l'articolo non dovrebbero pubblicare solo una "correzione", ma assumere provvedimenti severi nei confronti dei dichiaranti, dandone ampia visibilità, per incidere su questo grave malcostume.
- G. In attesa che le riviste scientifiche recepiscano questo suggerimento, bollettini indipendenti potrebbero iniziare a esplicitare queste omissioni, ove rilevate, a partire dalla Lettera periodica dei NoGrazie

Dott. Alberto Donzelli

Membro del Comitato Scientifico della Fondazione Allineare Sanità e Salute

4. Oltre la semplice dichiarazione di conflitti di interessi

La maggior parte delle malattie non trasmissibili ha come fattore di rischio il consumo di prodotti nocivi: tabacco, alcol, bevande zuccherate, alimenti ultra-processati. Un recente articolo esplora le relazioni tra i produttori di queste merci e l'allineamento delle loro strategie commerciali, per proporre un approccio politico e di salute pubblica coerente.²² L'analisi include anche l'industria del gioco d'azzardo per le sue conseguenze sulla salute mentale. Dopo aver riunito, nel febbraio del 2016, 50 ricercatori da 20 istituzioni accademiche per gettare luce sul tema, gli autori hanno portato a termine delle revisioni della letteratura, scientifica e non, alla ricerca di relazioni, connessioni, alleanze, e di scambi di dirigenti e consulenti tra industrie. Hanno poi comparato le politiche commerciali delle stesse, alla ricerca di somiglianze nelle tattiche e strategie impiegate. Queste revisioni erano di proposito non sistematiche perché l'intento non era di essere complete, ma di fornire degli esempi illustrativi.

Risultati: di legami tra ditte ve ne sono in abbondanza e riguardano investimenti, investitori, azionisti, proprietari, dirigenti, affiliazioni, sinergie e scambi di dati sui consumatori. L'industria del tabacco è presente anche in quella dell'alcol e delle bevande zuccherate, tanto per fare un esempio. Un gigante della birra sudafricano controlla anche la distribuzione della più famosa bevanda zuccherata in tutta l'Africa, per farne un altro. La Philip Morris possiede vigneti e cantine, ma anche una ditta di cannabis; mentre la British American Tobacco investe anche nelle macchinette per il gioco d'azzardo. Non si contano poi i casi di *revolving doors*, cioè di consulenti e dirigenti che passano allegramente da una ditta all'altra, per poi magari tornare alla prima, in barba ai principi della concorrenza e del libero mercato. Questo fenomeno si allarga anche al settore pubblico, con casi di politici e dirigenti, addirittura dell'OMS, che, concluso il loro mandato, si mettono senza problemi al servizio di multinazionali. Chi fosse interessato ad altri esempi non ha che da leggersi l'articolo.

La conseguenza di questi legami è la somiglianza nelle politiche e nelle strategie commerciali. Una tabella mostra corrispondenze tra ditte nei metodi di lobby, nell'uso di gruppi di pressione, nella comunicazione rivolta ai giovani, nel rappresentarsi come parte della soluzione, nelle tecniche di *whitewashing* (per coprire le malefatte con buone azioni) e *greenwashing* (per sembrare rispettose di clima e ambiente), nell'allearsi con scuole e istituzioni caritatevoli, nel proporre codici volontari

²¹ Moynihan R, Lai A, Jarvis H et al. Undisclosed financial ties between guideline writers and pharmaceutical companies: a cross-sectional study across 10 disease categories. *BMJ Open* 2018;2019;9:e025864

²² Knai C, Petticrew M, Capewell S et al. The case for developing a cohesive systems approach to research across unhealthy commodity industries. *BMJ Global Health* 2021;6:e003543

di autodisciplina, e nel cercare di infiltrare organi e commissioni dove si prendono decisioni. Non mancano ovviamente i finanziamenti a università e centri di ricerca, oltre alla sponsorizzazione di eventi formativi e congressuali, con la conseguente creazione di CdI. Anche per queste somiglianze vale la pena leggere l'articolo alla ricerca di esempi.

Secondo gli autori, è evidente l'esistenza di un quadro di riferimento comune per tutte le ditte dei settori studiati per quanto riguarda la loro influenza sulle politiche generali, comprese quelle di salute pubblica. Ciò comporta da un lato la necessità di ripensare a tutte le implicazioni dei CdI, dall'altro il conseguente bisogno di una risposta unitaria e coerente, a cominciare da ricerca e formazione per quanto riguarda il settore salute. Si tratta, infatti, di contrapporsi ai determinanti commerciali di salute e al potere delle multinazionali di tabacco, alcol, bevande zuccherate, alimenti ultra-processati e gioco d'azzardo.²³

Di come cercare di liberare la ricerca da CdI di cui sopra tratta un articolo pubblicato nello stesso numero della rivista.²⁴ Gli autori sostengono che il potere delle multinazionali è stato sottostimato dalla maggior parte dei ricercatori. Questo potere è sempre più spesso esercitato in modo molto sottile, con l'intento di nascondere. A volte assume la forma di concessioni miranti a pacificare o neutralizzare le opposizioni. Altre volte agisce più apertamente in difesa della reputazione delle ditte e delle alleanze tra ditte. In altri casi si traveste da collaborazione, per esempio nella creazione di sempre più numerose alleanze tra pubblico e privato. Per contrapporsi a questo potere, i ricercatori devono innanzitutto essere coscienti della sua esistenza e del modo in cui agisce, oltre che delle conseguenze per la salute pubblica: "un primo passo cruciale per affrontare i determinanti commerciali di salute consiste nello smontare, disaggregare, investigare e vagliare le innumerevoli fonti e forme di potere aziendale". Solo così possono poi pensare di sfidarlo e di ridurre la nocività.

I due articoli appena commentati sono accompagnati da un editoriale.²⁵ Gli autori dello stesso affermano che, data la complessità delle strategie commerciali, le dichiarazioni sui CdI non sono più sufficienti e che bisogna andare oltre. Innanzitutto non bastano le dichiarazioni individuali; è necessaria trasparenza anche sui CdI delle istituzioni e delle organizzazioni, a cominciare dalle riviste scientifiche e rispettivi proprietari ed editori. E poi ci vuole un approccio comune e collettivo che porti a evitare i CdI, svelando i sottili meccanismi messi in atto dall'industria per farli apparire come normali o addirittura benefici.

A cura di Adriano Cattaneo

5. Obbligatorietà della vaccinazione anti-Covid per i sanitari?

Vaccino, bene comune

Per il Comitato Nazionale di Bioetica (CNB) i vaccini anti Covid rappresentano un bene comune, tale da richiedere la diffusione mondiale senza barriere fra paesi ricchi e paesi poveri. Nel novembre del 2020, il CNB, considerando l'ordine da seguire nella vaccinazione della popolazione, aveva richiamato il principio integrativo dell'equità, ossia la considerazione della vulnerabilità per specifici bisogni, per individuare chi andasse vaccinato fra i primi, come il personale sanitario.²⁶

²³ de Lacy-Vawdon C, Livingstone C. Defining the commercial determinants of health: a systematic review. *BMC Public Health* 2020;20:1022

²⁴ Lacy-Nichols J, Marten R. Power and the commercial determinants of health: ideas for a research agenda. *BMJ Global Health* 2021;6:e003850

²⁵ Raynes-Greenow C, Gaudino JA, Taylor Wilson R et al. Beyond simple disclosure: addressing concerns about industry influence on public health. *BMJ Global Health* 2021;6:e004824

²⁶ <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato2541245.pdf>

Obbligatorietà di un trattamento sanitario

Il CNB richiama l'esistenza nel nostro ordinamento nazionale di trattamenti obbligatori legittimi (si pensi al trattamento sanitario obbligatorio, TSO, per antonomasia, in ambito psichiatrico), eticamente accettabili in condizioni ben definite, non esitando nello scorso novembre a considerare ammissibile l'obbligatorietà per il vaccino anti Covid, per quanto non desiderabile, una specie di estrema ratio da chiamare in causa per situazioni gravi.

Se si può concordare sull'attribuire priorità nella vaccinazione al personale sanitario, che tipo d'intervento è eticamente giustificato per favorirla? È questo il tema discusso in un articolo comparso su BMJ Global Health dal titolo significativo, "*No Jab, No Job? Ethical Issues in Mandatory COVID-19 Vaccination of Healthcare Personnel*", che considera le possibili argomentazioni a favore o contro la limitazione dell'autonomia personale che la disposizione sanitaria obbligatoria comporterebbe.²⁷

Lo specifico del personale sanitario

L'articolo enumera l'esposizione a un rischio maggiore, l'utilità sociale e la necessità di non diffondere il contagio quali criteri generali per stabilire la priorità, ampiamente condivisibili, ma rileva che la proposta di vaccinazione anti Covid dei sanitari all'inizio della campagna ha incontrato alcune incertezze e resistenze. Le incertezze riguardano la sicurezza e l'efficacia del vaccino, sia rispetto alla protezione individuale che al rischio di trasmissione, e la percezione di rischio limitato di contagio fra i sanitari non a diretto contatto con pazienti Covid. Resistenza e allarme sono sorti per le più varie ragioni di esitazione o rifiuto vaccinale di pari passo col timore dell'obbligo alla vaccinazione per ragioni professionali. In questi casi, invece che come un'opportunità, la vaccinazione è stata avvertita come un'imposizione latente, col timore in prospettiva che il mantenimento del posto di lavoro nella sanità pubblica potesse essere condizionato dall'adempimento del "dovere" di farsi vaccinare.

L'articolo specifica che

- A. il criterio di non diffondere il contagio non può essere attualmente invocato se non in via teorica in quanto non vi sono ancora prove in tal senso per i vaccini anti Covid;
- B. se il vaccino protegge più dalla malattia grave che dalla sua trasmissione, bisogna ammettere che altre fasce della popolazione potrebbero avere pari o maggior diritto a essere vaccinate per prime, rispetto ai sanitari.

Primum non nocere

Teoricamente, il personale sanitario contribuirebbe con la propria vaccinazione a proteggere i soggetti fragili con cui si trova a contatto, rispondendo all'imperativo basilare di non danneggiare coloro di cui si prende cura. Inoltre, notano gli Autori, i contesti sanitari hanno costituito importanti focolai per Covid-19 favorendone la super-diffusione. Per contro, si è assistito all'incapacità dei servizi sanitari di proteggere chi ci lavora, per esempio a causa dell'iniziale penuria dei dispositivi di protezione, dell'affollamento degli spazi di ritrovo nelle strutture sanitarie oppure per assenza di adeguata ventilazione negli spazi comuni. Questo indebolisce il rapporto di fiducia fra gli operatori sanitari e l'istituzione per cui lavorano, rendendoli meno disponibili nei confronti della vaccinazione che l'istituzione stessa propone.

L'utilità sociale

Questa forma di utilitarismo rivolto al lavoro degli operatori sanitari rende apprezzabile la loro opera favorendo che restino al lavoro in buona forma. Per contro, secondo l'articolo, interventi sulla popolazioni volti a ridurre il rischio di ammalare anche per i sanitari non sono stati adeguatamente favoriti e la stessa importanza della vaccinazione generale della popolazione per proteggere anche i sanitari non è adeguatamente considerata. La vaccinazione può, infine, rappresentare una ragione per essere destinati a condizioni di lavoro più pericolose nonostante il margine d'incertezza sulla

²⁷ <https://gh.bmj.com/content/bmjgh/6/2/e004877.full.pdf>

protezione effettivamente ottenuta.

Conclusione degli Autori

Serve una forma di difficile conciliazione che tenga conto dell'autonomia e dell'esperienza sul campo degli operatori sanitari, prendendo sul serio le loro riserve e favorendo la loro fiducia nelle istituzioni e negli interventi che possono proteggere il lavoro dei sanitari e le loro persone.

Commento

La conciliazione nel senso indicato dagli Autori non è facilmente praticabile. Una maggiore conoscenza delle potenzialità dei vaccini potrà consentire un adeguato compromesso fra autonomia personale e interesse collettivo: a strumenti adeguati alla prevenzione della diffusione dell'infezione potrebbe corrispondere una limitazione dell'autonomia personale in nome dell'interesse collettivo.

Mariolina Congedo