



NO GRAZIE

Lettera di informazione non periodica

Esce quando può; le notizie più significative sono pubblicate anche sul sito www.nograzie.eu
e su facebook <https://facebook.com/pages/NoGraziePagoIo/180764791950999>

Lettera n. 97 – Novembre 2021

Come un'influenza?

Ora un po' meno, ma all'inizio della pandemia e anche durante le prime ondate si leggeva e si sentiva spesso dire che la Covid19 è più o meno come l'influenza. Qualcuno diceva che era appena un po' più grave, qualcun altro che era addirittura meno grave. Vediamo cosa ne dice la letteratura medica.

Segue a pag. 2

Indice

Come un'influenza?	1
Effetti avversi dei vaccini a mRNA negli adulti	2
Whistleblower	5
Credere a teorie complottistiche può avere conseguenze sulla salute	7
Il comitato nazionale contro la meningite	7
FDA approva farmaco per l'Alzheimer contro il parere degli esperti	8
Trials sulle formule infantili: si può credere ai risultati?	9
Verso un sistema sanitario più verde	10



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.

Come un'influenza?

Segue da pag. 1

Eppure, a Nembro (BG, 11.505 residenti il 1 gennaio 2020), nel mese di marzo dello stesso anno sono decedute per tutte le cause 151 persone, ossia 154,4 per 1000. Nei 9 anni precedenti, e cioè dal 1 gennaio 2012, il tasso di mortalità mensile si era sempre aggirato attorno al 10 per 1000, con un picco massimo del 21,5 per 1000. Da notare che i decessi ufficialmente attribuiti alla Covid19 dal 21 febbraio fino al 11 aprile 2020 sono stati 85, cioè circa la metà dei 166 decessi per tutte le cause registrati nello stesso periodo. Probabilmente i decessi per Covid19 sono stati più di 85

(<https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1835.full.pdf>).

A Wuhan, tra 1 gennaio e 31 marzo 2020, i decessi totali per tutte le cause hanno superato del 56% quelli previsti sulla base dei dati degli anni precedenti (1147 ogni 100.000 abitanti, contro 735 per 100.000). I morti per polmonite sono stati 1682, otto volte più del previsto (275 contro 33 per 100.000). In nessun'altra città o regione della Cina sono stati registrati, nello stesso periodo, eccessi di mortalità totale, per tutte le cause

(<https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n415.full.pdf>).

Lo stesso o simile eccesso di mortalità totale si dev'essere verificato in quasi tutto il mondo, come mostra un'analisi condotta in 37 paesi, tra cui l'Italia. Gli autori hanno calcolato, per il 2020, la riduzione della speranza di vita e il numero di anni di vita persi (YLL, Years of Life Lost). Tra questi 37 paesi, gli unici a non aver subito riduzioni e perdite sono stati Nuova Zelanda, Taiwan, Corea del Sud, Norvegia, Danimarca e Islanda. Tra i restanti 31 paesi, quelli con le maggiori riduzioni della speranza di vita sono stati Russia (-2.32), USA (-1.98), Bulgaria (-1.75), Lituania (-1.61), Polonia (-1.36) e Italia (-1.35). Gli stessi 31 paesi hanno avuto oltre 28 milioni di YLL in eccesso rispetto al previsto, 17.3 tra i maschi, 10.8 tra le femmine. In testa troviamo Russia (5810 per 100.000 YLL in eccesso), Bulgaria (5440), Lituania (3940), USA (3380) e Polonia (2800). L'Italia ha avuto 2460 YLL in eccesso per 100.000 abitanti. Mettendo assieme tutti gli YLL in eccesso di questi paesi nel 2020, presumibilmente associati alla pandemia da SarsCov2, si ottiene un valore (2510 per 100.000) che è 5.5 volte più alto degli YLL in eccesso causati dall'influenza nel 2015 (458 per 100.000) (<https://www.bmj.com/content/bmj/375/bmj-2021-066768.full.pdf>).

Effetti avversi dei vaccini a mRNA negli adulti

La Lettera 95 (settembre 2021) aveva affrontato il tema del “Vaccino anti-Covid Moderna per gli adolescenti”, evidenziando nel RCT registrativo [1,2] un grave sbilanciamento tra il numero di soggetti da vaccinare per evitare un caso di Covid-19 sintomatico e senza ricoveri dichiarati (Numero che è Necessario Vaccinare, NNV = 310) o un'infezione asintomatica (NNV = 200) e quello per causare una reazione avversa grave o “*severe*” (NNV, o meglio NNH, cioè Number Needed to Harm, = 3,9). I dati di *v-safe*, il sistema di sorveglianza più simile a una sorveglianza attiva, impostato dai Centers for Disease Control/CDC USA, [3] mostrano sostanziale coerenza con quelli della sorveglianza attiva effettuata nel RCT del vaccino Moderna. *V-safe* ha documentato, infatti, un'elevatissima proporzione di reazioni “con impatto sulla salute”, corrispondenti a reazioni di grado 3-*severe* (e, di rado, anche di grado 4-*potentially life-threatening*): nei ragazzini di 12-15 anni rispettivamente 10,6% e 25,4% dopo la 1a e la 2a dose; nei ragazzi di 16-17 anni, rispettivamente 11% e 28,6%. Proiettate sulle coorti di minori italiani di pari età, si tratta di reazioni che vanno dall’“incapacità di svolgere le normali attività quotidiane /incapacità di lavorare” (~1.120.000/368.000 ragazzi italiani) alla necessità di ricorso a cure mediche di crescente intensità (~80.000 ragazzi), fino ai ricoveri (quasi 2.000).

Ciò nonostante, molti medici continuano a ignorare/negare questi dati. Con riferimento a questi vaccini in genere, sul Corriere della Sera di domenica 21 novembre il Prof. Harari* (pag. 1 e 8-9) ha affermato: “*disponiamo di vaccini... di assoluta sicurezza*”. E ancora “*I dati di cui disponiamo sono molto solidi: i vaccini... hanno effetti collaterali rarissimi e assai scarsi*”, dimostrando un’assoluta ignoranza di quanto la sorveglianza attiva ha già dimostrato. Qualcuno potrebbe pensare che chi si esprime così pensi alle vaccinazioni anti-Covid di adulti e anziani, e che queste comportino reazioni avverse in misura sostanzialmente inferiore a quella rilevata nei RCT e in *v-safe* negli adolescenti. Questa opinione infondata potrebbe trovare conforto in chi limiti le sue fonti informative solo ai rapporti di AIFA, basati sulla sorveglianza passiva: infatti il rapporto n. 9 (che arriva al 26 settembre 2021) parla ad oggi di sole 120 reazioni avverse dichiarate ogni 100.000 dosi somministrate, di cui l’85,4% riferite a “eventi non gravi”. Tuttavia, il report *v-safe* di sorveglianza (quasi) attiva sulle reazioni avverse negli adulti, pubblicato dai CDC il 28 ottobre 2021 [4] e relativo a circa 8 milioni di cittadini USA (per il 99,1% adulti o anziani) che hanno ricevuto un vaccino a mRNA, racconta una storia completamente diversa. Se ne riproduce la Tabella 6.

Table 6: Reported local and systemic reactions*, and reported health impact following mRNA COVID-19 vaccines reported days 0–7 after vaccination to v-safe, by manufacturer and dose—December 14, 2020 – June 14, 2021

	Both mRNA vaccines		BNT162b2 vaccine		mRNA-1273 vaccine	
	Dose 1 (n=6,775,515)	Dose 2 (n=5,674,420)	Dose 1 (n=3,455,778)	Dose 2 (n=2,920,526)	Dose 1 (n=3,319,737)	Dose 2 (n=2,753,894)
Any injection site reaction	4,644,989 (68·6)	4,068,447 (71·7)	2,212,051 (64·0)	1,908,124 (65·3)	2,432,938 (73·3)	2,160,323 (78·4)
Injection site pain	4,488,402 (66·2)	3,890,848 (68·6)	2,140,843 (61·9)	1,835,398 (62·8)	2,347,559 (70·7)	2,055,450 (74·6)
Swelling	703,790 (10·4)	976,946 (17·2)	246,230 (7·1)	309,718 (10·6)	457,560 (13·8)	667,228 (24·2)
Redness	353,788 (5·2)	640,739 (11·3)	116,108 (3·4)	167,127 (5·7)	237,680 (7·2)	473,612 (17·2)
Itching	376,076 (5·6)	605,633 (10·7)	145,596 (4·2)	191,132 (6·5)	230,480 (6·9)	414,501 (15·1)
Any systemic reaction	3,573,429 (52·7)	4,018,920 (70·8)	1,771,509 (51·3)	1,931,643 (66·1)	1,801,920 (54·3)	2,087,277 (75·8)
Fatigue	2,295,205 (33·9)	3,158,299 (55·7)	1,127,904 (32·6)	1,475,646 (50·5)	1,167,301 (35·2)	1,682,653 (61·1)
Headache	1,831,471 (27·0)	2,623,721 (46·2)	893,992 (25·9)	1,189,444 (40·7)	937,479 (28·2)	1,434,277 (52·1)
Myalgia	1,423,336 (21·0)	2,478,170 (43·7)	653,821 (18·9)	1,085,365 (37·2)	769,515 (23·2)	1,392,805 (50·6)
Chills	631,546 (9·3)	1,680,185 (29·6)	263,617 (7·6)	642,856 (22·0)	367,929 (11·1)	1,037,329 (37·7)
Fever	642,092 (9·5)	1,679,577 (29·6)	274,650 (7·9)	656,454 (22·5)	367,442 (11·1)	1,023,123 (37·2)
Joint pain	642,006 (9·5)	1,440,927 (25·4)	285,812 (8·3)	591,877 (20·3)	356,194 (10·7)	849,050 (30·8)
Nausea	562,273 (8·3)	901,103 (15·9)	267,160 (7·7)	384,525 (13·2)	295,113 (8·9)	516,578 (18·8)
Diarrhea	383,576 (5·7)	419,044 (7·4)	190,542 (5·5)	198,618 (6·8)	193,034 (5·8)	220,426 (8·0)
Abdominal pain	233,511 (3·4)	359,107 (6·3)	113,872 (3·3)	158,251 (5·4)	119,639 (3·6)	200,856 (7·3)
Rash	85,766 (1·3)	99,878 (1·8)	41,565 (1·2)	42,662 (1·5)	44,201 (1·3)	57,216 (2·1)
Vomiting	55,710 (0·8)	91,727 (1·6)	25,336 (0·7)	36,761 (1·3)	30,374 (0·9)	54,966 (2·0)
With reported health impact*	808,963 (11·9)	1,821,421 (32·1)	361,834 (10·5)	740,529 (25·4)	447,129 (13·5)	1,080,892 (39·2)
Unable to do normal activity	658,330 (9·7)	1,501,679 (26·5)	290,207 (8·4)	598,584 (20·5)	368,123 (11·1)	903,095 (32·8)
Unable to work	305,709 (4·5)	911,366 (16·1)	135,063 (3·9)	360,411 (12·3)	170,646 (5·1)	550,955 (20·0)
Reported medical care	56,647 (0·8)	53,077 (0·9)	27,358 (0·8)	25,568 (0·9)	29,289 (0·9)	27,509 (1·0)
Telehealth	19,562 (0·3)	19,770 (0·3)	9,318 (0·3)	9,238 (0·3)	10,244 (0·3)	10,532 (0·4)
Clinic	18,671 (0·3)	16,793 (0·3)	9,109 (0·3)	8,487 (0·3)	9,562 (0·3)	8,306 (0·3)
Emergency visit	9,907 (0·1)	8,907 (0·2)	5,087 (0·1)	4,494 (0·2)	4,820 (0·1)	4,413 (0·2)
Hospitalization	1,896 (0·03)	2,053 (0·04)	915 (0·03)	1,001 (0·03)	981 (0·03)	1,052 (0·04)

Data are n (%) unless otherwise stated.

*Reports of local and systemic reactions, and reports of health impact are not mutually exclusive.

Si riportano in italiano i dati della suddetta tabella (effetti avversi rilevati nei giorni da 0 a 7 dopo ogni dose di vaccino a mRNA), simulando una proiezione su 50 milioni di italiani adulti o anziani di effetti analoghi a quelli sopra descritti.

	Dati di sorveglianza <i>v-safe</i> (CDC USA), considerando entrambi i vaccini mRNA		Proiezione su 50 milioni di adulti italiani		
	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Somma due dosi
Ogni reazione locale	68,6%	71,7%	34.300.000	35.850.000	70.150.000
Ogni reazione sistemica	52,7%	70,8%	26.350.000	35.400.000	61.750.000
Impatti sulla salute	11,9 %	32,1%	5.950.000	16.050.000	22.000.000
Incapacità di svolgere le normali attività quotidiane	9,7%	26,5%	4.850.000	13.250.000	18.100.000
Incapacità di lavorare	4,5%	16,1%	2.250.000	8.050.000	10.300.000
Necessità di cure mediche	0,8%	0,9%	400.000	450.000	850.000
Telemedicina	0,3	0,3	150.000	150.000	300.000
Visite in ambulatorio	0,3	0,3	150.000	150.000	300.000
Visite PS/Dip. emergenza	0,1	0,2	50.000	100.000	150.000
Ricoveri	0,03	0,04	15.000	20.000	35.000

Il confronto con i dati delle reazioni avverse riportate dal 9° Report AIFA [5] rileva una differenza di circa 580 volte per l'insieme di tutte le reazioni dichiarate, confermando la gravissima sottostima dei report basati sulla sorveglianza passiva. Contrariamente a un'opinione diffusa, la clamorosa sottostima riguarda anche le reazioni severe, che secondo l'AIFA sarebbero circa 17,5 per 100.000 dosi, mentre in *v-safe* risultano ~22.000 ogni 100.000 dosi, cioè 1.256 volte di più. Una parte minoritaria di queste reazioni non si esaurisce nei primi 8 giorni, ma anche *v-safe* non protrae il monitoraggio per i tempi medi o lunghi che potrebbero intercettare e associare anche effetti tardivi. Una risposta chiara sugli effetti a medio-lungo termine più inequivocabili (morti) non si può ottenere neppure dai RCT di Pfizer e Moderna, che hanno distrutto i rispettivi gruppi di controllo dopo le pubblicazioni sul NEJM, offrendo la vaccinazione a tutti i partecipanti dei gruppi placebo. Al momento della pubblicazione dei follow-up con estensione oltre ai periodi in doppio cieco, il gruppo dei vaccinati con Moderna e il relativo gruppo di controllo di pari numerosità avevano fatto registrare 16 morti ciascuno; [6] il gruppo dei vaccinati Pfizer 18 morti, contro 16 nel relativo gruppo di controllo, [7] ma 2 di questi ultimi erano deceduti dopo aver ricevuto a loro volta le dosi di vaccino Pfizer. Non sono rassicuranti nemmeno i dati sulla mortalità totale di vaccinati vs non vaccinati a livello di popolazione, quanto meno in Europa, come mostra l'eccesso di mortalità rilevabile da EuroMOMO nel 2021 rispetto al 2020 (e rispetto agli anni precedenti) in tutte le classi di età, [8] salvo che negli anziani, in particolare nelle classi dai 75 anni in su. La situazione è anche più allarmante se si considera l'analisi dei dati di EuroMOMO effettuata da Pantazatos e Seligmann, [9] che meriterebbe un ulteriore articolo nella prossima Lettera, dopo aver valutato anche eventuali commenti, visto che si tratta di un preprint. E sono allarmanti anche le analisi preliminari, in preprint, sulle statistiche di mortalità del governo del Regno Unito per vaccinati e non vaccinati disponibili al pubblico, in attesa di una riformulazione delle stesse in base ai dati grezzi richiesti con sollecitudine all'Ufficio Nazionale UK di Statistica (ONS). [10]

Per il momento si può concludere che le reazioni avverse ai vaccini a mRNA, quando correttamente rilevate con sorveglianza attiva nei RCT e in *v-safe*, smentiscono totalmente affermazioni di "assoluta sicurezza/effetti collaterali rarissimi" ricorrenti sui media, e di fatto avallate anche da fonti istituzionali. I dati disponibili, anche relativi ai limitati periodi di sorveglianza attiva, mostrano reazioni avverse di molte volte superiori a quelle, già insospettitamente alte (4,6 per 100 dosi, l'82% delle quali correlabili alla vaccinazione) rilevate nell'unico caso di sorveglianza attiva e applicazione dell'algoritmo di causalità OMS in Italia, a cura dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale della Puglia, relativo alla vaccinazione anti morbillo-parotite-rosolia-varicella in bambini

di 1 anno.[11] Si veda in proposito anche l'analisi e commenti effettuati in una pubblicazione scientifica.[12] Quanto sopra imporrebbe sistemi di sorveglianza a lungo termine ben disegnati e credibili, ad oggi del tutto assenti, almeno in Italia.

Alberto Donzelli

1. Ali K, Berman G, Zhou H et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. NEJM 2021 Aug 11, doi: 10.1056/NEJMoa2109522
 2. Supplement to: Ali K, Berman G, Zhou H, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. NEJM, doi: 10.1056/NEJMoa2109522
 3. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home>
 4. <https://doi.org/10.1101/2021.10.26.21265261>
 5. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1577223/Comunicato_AIFA_667.pdf/36d80e02-7355-f7f2-863c-f9fc7dbf7929
 6. El Sahly HM et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. NEJM 2021;385:1774-85, doi: 10.1056/NEJMoa2113017
 7. Thomas SJ et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. NEJM 2021;385:1761-3, doi: 10.1056/NEJMoa2110345
 8. <https://www.euromomo.eu/graphs-and-maps/#excess-mortality>
 9. Pantazatos SP, Seligmann H. COVID vaccination and age-stratified all-cause mortality risk doi: 10.13140/RG.2.2.28257.43366
 10. Neil M, Fenton N, McLachlan S. Discrepancies and inconsistencies in UK Government datasets compromise accuracy of mortality rate comparisons between vaccinated and unvaccinated. doi: 10.13140/RG.2.2.32817.10086
 11. Stefanizzi P et al. Adverse events following measles-mumps-rubella-varicella vaccination and the case of seizures: a post marketing active surveillance in Puglia Italian Region, 2017–2018. Vaccines 2019;7:140
 12. Bellavite P, Donzelli A. Adverse events following measles-mumps-rubella-varicella vaccine: an independent perspective on Italian pharmacovigilance data. F1000 Research 2021;9:1176
- * il Prof. Harari S. ha dichiarato COI (Chest, 2012) con GSK, InterMune e Gilead; nel 2019 (Eur Respir J, 2019) con Boehringer Ingelheim e Roche; nel 2020 (Eur Respir Rev) con Roche, Actelion Johnson & Johnson e Boehringer Ingelheim; ma nel 2018 (Eur Respir Rev) e nel 2020 (Open Forum Infect Dis - IDSA) dichiara di non avere COI.

Whistleblower

Un giornalista incaricato dal BMJ ha raccolto documenti, foto, email, registrazioni audio e pubblicato la denuncia di una ricercatrice che solleva problemi di integrità dei dati della ricerca, pubblicata sul NEJM, che di fatto ha dato inizio alla campagna vaccinale Covid-19.[1] In breve, la ricercatrice era stata assunta da Ventavia, azienda che si occupa per Pfizer degli studi sui vaccini Covid-19. Nello svolgimento del suo lavoro aveva sollevato pesanti interrogativi sull'integrità dei dati e, inascolata da Ventavia, aveva successivamente inviato un reclamo via email all'FDA. Il giorno stesso veniva licenziata da Ventavia. A settembre di quest'anno la ricercatrice ha preso contatto con il BMJ, che ha deciso di investigare.

Sul suo sito, Ventavia si definisce la più grande società di ricerca clinica di proprietà privata in Texas ed elenca molti premi che ha vinto per i lavori svolti a contratto. Ma la ricercatrice, con più di 15 anni di esperienza in coordinamento e gestione della ricerca clinica, ha detto al BMJ che durante le due settimane in cui è stata impiegata presso Ventavia ha più volte informato i superiori della cattiva gestione del laboratorio, dei problemi di sicurezza per i pazienti e dei problemi di integrità dei dati, della cattiva conservazione dei vaccini a temperature non idonee, degli errori nell'etichettatura dei campioni di laboratorio, del mancato monitoraggio da parte del personale medico dei pazienti che avevano subito l'iniezione e del mancato follow up di coloro che avevano sperimentato reazioni avverse. Esasperata dal fatto che Ventavia non affrontasse le criticità evidenziate, la ricercatrice ha documentato al BMJ le problematiche evidenziate in merito alla

metodologia di conduzione dello studio, dalla falsificazione dei dati, alla non adeguata preparazione degli impiegati che somministravano il vaccino, alla violazione delle procedure che avrebbero garantito lo svolgimento in cieco dello studio; problematiche che potenzialmente, per l'ampiezza del problema, potrebbero compromettere i risultati della sperimentazione. La ricercatrice, infatti, ha dichiarato che le stampe di conferma dell'assegnazione del farmaco sono state lasciate nelle cartelle dei partecipanti, visibili così al personale medico e che come misura correttiva, presa a distanza di due mesi dall'inizio del trial, è stato semplicemente intimato al personale medico di rimuoverle. Tra le foto fornite al BMJ si documenta l'inadeguato smistamento degli aghi usati, gettati in sacchetti di plastica per rifiuti biologici invece che negli appositi contenitori, e i materiali di imballaggio del vaccino con i numeri di identificazione dei partecipanti alla sperimentazione scritti sopra e lasciati incustoditi. Altri documenti mostrano come Ventavia non fosse in grado di gestire le richieste di inserimento dati e per questo sarebbe stato "consigliato verbalmente di modificare i dati e di non annotare l'inserimento tardivo".

In risposta alla email del 25 settembre inviata alla FDA, la ricercatrice ha ricevuto un ringraziamento per le sue preoccupazioni e l'informazione che la FDA non poteva commentare alcuna indagine che potesse derivarne. Un documento informativo redatto da Pfizer e presentato a una riunione del comitato consultivo FDA del 10 dicembre 2020, durante la quale si è discusso dell'autorizzazione all'uso di emergenza del vaccino, non ha menzionato i problemi riscontrati a Ventavia. Il giorno dopo, FDA rilascia l'autorizzazione per il vaccino. Inoltre, nell'agosto del 2021, dopo la piena approvazione del vaccino Pfizer, la FDA ha pubblicato una sintesi delle sue ispezioni sullo studio cardine dell'azienda. Nove dei 153 siti dello studio sono stati ispezionati e tra questi non sono presenti i siti di Ventavia.

Dopo le denunce della ricercatrice, altri ex-dipendenti di Ventavia hanno confermato al BMJ quanto succedeva. Uno in particolare ha dichiarato che in diversi casi Ventavia non disponeva di un numero sufficiente di dipendenti per eseguire il tampone a tutti i partecipanti allo studio che presentavano sintomi simili alla Covid, inficiando così l'endpoint primario. A conferma di ciò, ci sarebbe un memorandum di revisione della FDA pubblicato nell'agosto 2021 che afferma che durante l'intera sperimentazione non sono stati effettuati tamponi su 477 persone con casi sospetti di Covid-19 sintomatico. "È un pasticcio pazzesco", ha dichiarato il dipendente di Ventavia.

A conclusione di questa vicenda, Pfizer ha assegnato a Ventavia altri quattro studi clinici sui vaccini, tra cui quelli per l'uso pediatrico, nelle donne in gravidanza e per la dose di richiamo. Un altro passaggio interessante nell'articolo del BMJ è quello relativo alla storia dell'attività ispettiva della FDA. Già nel 2007 secondo un rapporto pubblicato dall'Ufficio dell'ispettorato generale del Dipartimento della salute e dei servizi umani sulla supervisione da parte della FDA degli studi clinici condotti tra il 2000 e il 2005, solo l'1% dei siti di sperimentazione clinica sarebbe stato ispezionato. Le ispezioni effettuate dal ramo vaccini e biologici della FDA sono diminuite negli ultimi anni, con sole 50 ispezioni condotte nell'anno fiscale 2020.

Una nota importante: l'articolo di cui parliamo non è stato ritirato dal NEJM, ma la vicenda è da seguire.

A cura di Luca Iaboli e Ilenia De Carlo

1. Thacker P D. Covid-19: researcher blows the whistle on data integrity issues in Pfizer's vaccine trial. BMJ 2021;375:n2635 <https://www.bmj.com/content/bmj/375/bmj.n2635.full.pdf>

Crede a teorie complottistiche può avere conseguenze sulla salute

Tutti conosciamo i principali determinanti di salute. Recentemente, però, sembra se ne sia aggiunto uno del tutto inaspettato: credere a fake news sulla Covid 19. Un gruppo di ricercatori olandesi di psicologia applicata ha studiato le false credenze sulla Covid 19 all'inizio della pandemia, scoprendo che potevano fungere da indicatori della salute futura.[1] Alcune credenze, pur del tutto inammissibili alla luce delle conoscenze scientifiche attuali, possono essere egualmente credibili per alcuni soggetti e determinare un notevole impatto sul loro quotidiano, attitudini, comportamenti ed emozioni. Ricerche precedenti avevano dimostrato come le credenze su fake news e teorie del complotto possano associarsi a una ridotta osservanza delle misure igieniche e di comportamento oltre alla propensione a non vaccinarsi. Ma la ricerca olandese si spinge oltre, cercando di dimostrare che le credenze complottistiche possono predire un peggioramento delle condizioni di salute.

I ricercatori si sono avvalsi di un grande sondaggio d'opinione sui comportamenti degli olandesi durante la pandemia condotto da uno dei più grossi studi specializzati nel settore. Nell'intervista sono così state inserite alcune domande specifiche quali: il covid19 è un'arma biologica? è una cospirazione per ridurre la libertà individuale? è un imbroglio dei gruppi finanziari? è una creazione ad hoc per coprire l'imminente default economico? Le risposte fra affermativa e negativa prevedevano una scala da 1 a 10. Questo set di domande era stato somministrato in aprile 2020; sei mesi dopo, in dicembre, gli stessi soggetti venivano nuovamente intervistati. In questo secondo set di domande si chiedeva se fossero mai stati testati; nel caso avessero avuto un tampone positivo, si chiedeva quale fosse stato il grado di osservanza delle disposizioni di legge sulla pandemia (uso di mascherine in pubblico, presenze in casa maggiori del consentito, accessi a ristoranti o bar più affollati del consentito). Infine veniva chiesto quanto il benessere generale fosse stato negativamente influenzato dalla pandemia (problemi finanziari, perdita del lavoro, depressione, solitudine, insonnia, attacchi di panico, speranze per il futuro, problemi relazionali).

Otto mesi dopo la prima intervista, i soggetti che maggiormente sostenevano di credere a teorie di cospirazione avevano avuto una minore compliance con le misure igieniche e avevano avuto una maggiore frequenza di tamponi positivi. In questo gruppo si era verificata una maggiore probabilità di perdere il lavoro, di avere problemi economici, rifiuto sociale, minor benessere in generale. Un altro buon motivo per credere soltanto alle prove scientifiche.

A cura di Giovanni Peronato

1. van Prooijen JW et al. Conspiracy beliefs prospectively predict health behavior and well-being during a pandemic. *Psychological Medicine* 2021 Oct 13;1-25. doi: 10.1017/S0033291721004438

Il comitato nazionale contro la meningite

Avete dei bambini piccoli e vi raccontano che a scuola hanno visto un cartone animato per promuovere la vaccinazione contro la meningite? Siete tifosi di una squadra di pallavolo di serie A e quando andate alle partite ricevete dei messaggi che promuovono la vaccinazione contro la meningite? Navigate in internet sui vostri canali preferiti e vi imbattete in messaggi che promuovono la vaccinazione contro la meningite? Avete visto sui media che frequentate pubblicità progresso a favore della vaccinazione contro la meningite? Non vi preoccupate, il tutto è orchestrato dal Comitato Nazionale contro la Meningite, *“il primo gruppo in Italia impegnato nel rappresentare bisogni e diritti delle persone colpite da meningite e delle loro famiglie, fondato da genitori che hanno perso i propri bambini a causa della meningite.”* *“Liberi dalla Meningite è la missione del Comitato, che dal 2011 promuove la lotta alla meningite mirando a raggiungere l'importante e possibile obiettivo dell'eradicazione della malattia. Il Comitato Nazionale contro la*

Meningite ha tra le sue finalità istituzionali quello di diffondere una corretta informazione su rischi ed esiti della meningite e lo sviluppo della cultura della prevenzione, oltre che realizzare una rete tra le persone colpite dalla malattia perché possano trovare sostegno nel mettere in comune la loro personale esperienza.”

Tutto bene, dunque? Non proprio. Un comunicato della GlaxoSmithKline rivela che tutte le attività promozionali di cui sopra sono state finanziate dalla ditta stessa, che ha usato il Comitato come facciata dietro la quale nascondersi.[1] I soldi sono solo passati dalle casse del Comitato, ma sono stati subito trasferiti nelle mani di Educom S.p.A., una società di servizi che ha escogitato, realizzato e diffuso i messaggi promozionali con una “campagna media omnicanale”. Inutile aggiungere, per i nostri lettori, che GlaxoSmithKline produce e vende vaccini contro la meningite. Meno inutile fornire qualche dettaglio sull’ammontare del finanziamento: 1.540.980 euro. Una cifra che rappresenta il 1973% (avete letto bene: millenovecentosettantatre per cento!) delle entrate totali per il 2020 del Comitato Nazionale contro la Meningite. Alla faccia dell’indipendenza delle associazioni di pazienti.

Adriano Cattaneo

1. <https://it.gsk.com/media/5641/comitato-nazionale-liberi-dalla-meningite.pdf>

FDA approva farmaco per l’Alzheimer contro il parere degli esperti

Il 7 giugno 2021 la FDA ha inaspettatamente approvato negli USA il farmaco adacunumab per il trattamento della malattia di Alzheimer. Il panel consultivo aveva dato parere contrario e ben tre membri si sono dimessi per palese dissenso.[1] Tra questi, un nome di spicco, Aaron Kasselheim, consulente per la neurologia di FDA sin dal 2015. “FDA ha bisogno di rivalutare il modo in cui sollecita e utilizza i comitati consultivi”, aveva dichiarato il professore di Harvard, citando una vicenda analoga. Si tratta dell’eteplirsen, approvato nel 2016 per la distrofia muscolare di Duchenne contro il parere del comitato consultivo.

Adacunumab è un anticorpo monoclonale che sarebbe in grado di ridurre la formazione di placche amiloidi, uno degli elementi che contrassegnano l’Alzheimer, il primo farmaco che mira ad agire sui processi di base della malattia. Secondo studi preliminari pubblicati su Nature nel 2016, su 165 pazienti per 54 settimane si era osservata una scomparsa quasi totale delle placche amiloidi, mentre a 6 mesi dal trattamento i pazienti avevano mostrato un miglioramento cognitivo. Per questo le due aziende interessate, Biogen ed Eisai, avevano intrapreso due studi di fase 3 con quasi 3000 pazienti, RCT interrotti a breve distanza per evidente mancanza di prove di efficacia.

Perché l’approvazione accelerata? Patrizia Cavazzoni, a capo del centro valutazione farmaci di FDA, ha dichiarato: “Come spesso accade quando si tratta di interpretare i dati scientifici, la comunità di esperti ha offerto prospettive diverse”. In pratica il farmaco riduce con ragionevole certezza le placche amiloidi, mentre non è ben chiaro se questo si associa a benefici clinici ma, ha proseguito Cavazzoni “è qualcosa di atteso, di ragionevolmente probabile”. [2]

Per commentare gli eventi è apparso un editoriale sul JAMA Internal Medicine dal titolo significativo: l’etica della disperazione.[3] Per ascoltare le associazioni di familiari di pazienti con Alzheimer, pur nella loro comprensibile disperazione, FDA ha abdicato alla sua principale funzione di arbitro che stabilisce se un farmaco sia ‘safe and effective’. Ma quanto conta la pressione delle associazioni di pazienti nel processo di approvazione? si chiede ancora l’editoriale, suggerendo 5 considerazioni:

1. L’approvazione rapida serve per farmaci promettenti quando ulteriori studi per dimostrare il beneficio clinico porterebbero a un ritardo significativo, non per salvare farmaci il cui

beneficio clinico non ha prove sufficienti.

2. Adacunumab ha avuto il supporto solo di una parte delle associazioni di pazienti, alcune delle quali hanno mostrato un evidente conflitto di interessi. L'Alzheimer Association, ad esempio, ha ricevuto supporto considerevole (valutato fra 250mila e 499mila dollari) nel corso del 2020 proprio da Eisai e Biogen, rispettivamente produttore del farmaco e partner di mercato.
3. FDA ha obblighi anche con coloro che diverranno i futuri pazienti e che oggi desiderano siano approvati soltanto farmaci sicuri ed efficaci (l'adacunumab ha prodotto edema cerebrale evidenziato alla RMN nel 40% dei pazienti, con nausea, vomito, cefalea, disorientamento e microemorragie, ndr).
4. È da considerarsi positiva la comunicazioni fra FDA e pazienti, famiglie e gruppi di sostegno, ma dovrebbe essere un dialogo a doppio senso. Ascoltare, certo, ma anche educare al significato di prove scientifiche e di rapporto tra benefici e rischi.
5. Da ultimo, nell'approvazione di un farmaco FDA deve assolutamente resistere al concetto di "è meglio di niente".

Ma è di pochi giorni fa la notizia che una nuova analisi indipendente degli studi di fase III avrebbe dimostrato la capacità del farmaco di ridurre un biomarcatore associato alla riduzione delle placche amiloidi e del declino cognitivo. L'annuncio è stato dato con gran squillo di trombe a Boston in occasione del CTAD (Clinica Trials on Alzheimer Disease) dal responsabile Ricerca e Sviluppo di Biogen, aggiungendo che si tratta di dati "solidi e concordanti". Vedremo.

A cura di Giovanni Peronato

1. <https://www.reuters.com/world/us/third-member-us-fda-advisory-panel-resigns-over-alzheimers-drug-approval-2021-06-10/>

2. <https://www.wired.it/scienza/medicina/2021/06/08/aducanumab-farmaco-alzheimer/>

3. Largent EA et al. FDA Drug Approval and the Ethics of Desperation. JAMA Intern Med. Published online October 25, 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6045

Trials sulle formule infantili: si può credere ai risultati?

In questa Lettera presentiamo spesso dati sui bias indotti dai finanziamenti di Big Pharma nelle attività di ricerca sui farmaci. In realtà, bias dello stesso tipo possono essere causati in qualsiasi ricerca, se chi produce i prodotti testati finanzia gli studi. Succede, per esempio, con Big Formula, come mostra una revisione sistematica pubblicata sul BMJ.[1] Le formule infantili, e più in generale i sostituti del latte materno, sono dei prodotti particolari in quanto da un lato devono competere tra loro per guadagnare o mantenere quote di mercato, dall'altro hanno di fronte un concorrente quasi imbattibile: il latte materno. I bias riscontrabili in questo settore della ricerca hanno perciò delle caratteristiche peculiari.

Cominciamo col dire che si tratta di prodotti con vendite globali in forte crescita, non tanto nei mercati maturi come l'Italia e la maggior parte dei paesi di vecchia industrializzazione, quanto nei paesi di nuova industrializzazione, come le tigri asiatiche e, soprattutto, la Cina. Si è passati da 3.5 kg per bambino nel 2005 a 7.4 kg nel 2019; da 1.5 miliardi di US\$ nel 1978 a 55.6 nel 2019.[2] Tra il 2005 e il 2019, la crescita annuale media globale è stata del 3% per la formula 1 (iniziale, raccomandata per lattanti sotto i 6 mesi), del 4.7% per la formula 2 (cosiddetta formula di proseguimento, tra 6 e 12 mesi), e del 8.7% per la formula 3 (impropriamente detta latte di crescita, per bambini da 1 a 3 anni).[3] Cinque multinazionali controllano quasi il 60% del mercato: Nestlé, Danone, Reckitt Benckiser Mead Johnson, Abbott e Friesland Campina. Sono presenti in 50-190 paesi ciascuna e impiegano quasi 600.000 persone. Tra il 43% e il 93% degli introiti delle loro vendite provengono dai cosiddetti mercati emergenti. Si tratta di veri e propri colossi industriali che

aspirano a conquistare sempre nuovi mercati, soprattutto dove i tassi e la durata dell'allattamento sono maggiori.

Gli autori della revisione sistematica hanno analizzato 307 trials pubblicati tra il 2006 e il 2020; hanno poi esaminato nel dettaglio i trials più recenti, i 125 trials pubblicati dal 2015 in poi. Questi ultimi, con un campione totale di quasi 24.000 bambini, erano soprattutto trials miranti a dimostrare la superiorità di un prodotto su un altro, per esempio per l'aggiunta di nuovi ingredienti. Gli outcomes più comuni erano l'aumento di peso, i problemi intestinali, il comportamento del bambino e le allergie. Un obiettivo chiaramente definito era presente solo in 79 (63%) trials, un outcome in 59 (47%). In generale, la formula nuova aveva quasi sempre la meglio sulla vecchia. Il rischio di bias, usando le definizioni della Cochrane, era alto, per diversi motivi, nell'80% dei trials. Il finanziamento da parte dell'industria era dichiarato in 98 (84%) trials; in 75 di questi 98 trials almeno un autore era affiliato all'industria ed era coinvolto nell'analisi statistica e/o nella redazione dell'articolo. In 33 su 38 trials in cui i bambini erano allattati all'arruolamento i ricercatori offrivano gratuitamente la formula, violando così il Codice Internazionale sulla Commercializzazione dei Sostituti del Latte Materno;[4] in 5 di questi, i bambini erano obbligati ad assumere una quantità prestabilita di formula al giorno e per tutta la durata dello studio. In 73 su 87 trials in cui i bambini erano alimentati solamente con formula, non era chiaro se questa decisione era stata presa dalle madri prima dell'arruolamento; in 18 di questi trials l'arruolamento avveniva nella prima settimana di vita.

Gli autori della revisione sistematica concludono che nei trials finanziati da Big Formula la trasparenza è scarsa, vi è un elevato rischio di bias, e una selezione nel riportare i risultati che tende a favorire il prodotto considerato come l'intervento, a sfavore del prodotto di controllo. Infine, e questo è un mio commento, risulta evidente che le ditte rifuggono dal comparare gli esiti di salute che si ottengono con la formula con quelli ben diversi che si attribuiscono all'allattamento.

Adriano Cattaneo

1. Helfer B et al. Conduct and reporting of formula milk trials: systematic review. *BMJ* 2021;375:n220
2. Baker P et al. Globalization, first-foods systems transformations and corporate power: a synthesis of literature and data on the market and political practices of the transnational baby food industry. *Globalization and Health* 2021;17:58
3. Baker P et al. First-food systems transformations and the ultra-processing of infant and young child diets: the determinants, dynamics and consequences of the global rise in commercial milk formula consumption. *Matern Child Nutr* 2021;17:e13097
4. <http://www.ibfanitalia.org/cosa-e-il-codice/>

Verso un sistema sanitario più verde

Nel discutere della relazione tra ambiente e salute, per esempio prima e durante la recente COP26 di Glasgow, sia i media popolari di vario tipo sia quelli scientifici si soffermano di solito sugli effetti che i cambiamenti climatici e il riscaldamento globale hanno e sempre di più avranno sulla nostra salute. Per l'evento di Glasgow, per esempio, l'OMS ha presentato un rapporto speciale su clima e salute,[1] il Lancet ha anticipato l'uscita del suo "conto alla rovescia 2021",[2] e il BMJ ha pubblicato una panoramica sulle revisioni sistematiche uscite in precedenza sul tema.[3] Le raccomandazioni per limitare l'aumento della temperatura globale a 1.5/2 C° riguardano ben noti settori: energia, ambienti urbani, trasporti, mobilità, attività industriali, foreste, oceani, allevamenti, catene alimentari, finanza. Poco si parla invece della relazione tra salute, o meglio sanità, e danni ad ambiente e clima. Eppure, il settore salute contribuisce per il 4,4% alle emissioni globali di gas serra,[4] tra il 5% e il 15% nei paesi della regione Europea dell'OMS.[5] In alcuni paesi, compresi paesi a reddito medio basso (Argentina, India, Kenya, Laos), vi sono piani nazionali per ridurre

l'impronta ecologica dei sistemi sanitari. In altri paesi, gli USA per esempio, i piani sono locali o limitati a specifici servizi. In Italia, che io sappia, si stanno realizzando dei progetti pilota locali,[6] ma non esiste un piano nazionale. In realtà, non esiste nemmeno una stima delle emissioni di gas serra attribuibili al sistema sanitario. Oltre alla regione Emilia Romagna, gli unici che sembrano occuparsi del tema sembrano essere i Medici per l'Ambiente (ISDE), che quest'anno vi hanno dedicato un webinar.[7]

L'unico paese che, oltre ad avere un piano nazionale, ha anche fissato dei target, è la Gran Bretagna: il sistema sanitario britannico (NHS) dovrà raggiungere il livello di emissioni "net zero" entro il 2040.[8] Notare che il target non riguarda solo le emissioni dirette del NHS, ma anche quelle indirette, prodotte a monte dai fornitori di energia, attrezzature e materiali di consumo. Notare anche che "net zero" è diverso da "zero"; nel secondo caso si tratterebbe di eliminare del tutto le emissioni di gas serra, nel primo si accettano emissioni residue che però devono essere compensate acquistando crediti per colmare la differenza (riforestando, o evitando di deforestare, aree nello stesso o in un altro paese, per esempio). Per raggiungere il target nel 2040, o nel 2045 se si considerano anche le emissioni non controllate direttamente dal sistema, il NHS ha pubblicato nel 2020 una guida sugli interventi da mettere in atto.[9] Si tratta di rinnovare gli edifici a tutti i livelli, di rivoluzionare il sistema dei trasporti, di de-carbonizzare le forniture sanitarie e non (il cibo, per esempio), di razionalizzare lo smaltimento dei rifiuti (in primis producendone meno), di ridurre gli eccessi di diagnosi e trattamento. Lo sforzo dovrà, ovviamente, essere adeguatamente finanziato e dovrà coinvolgere, e formare, operatori e pubblico. I risultati dovranno essere monitorati, ma in questo la Gran Bretagna è facilitata dal fatto che le emissioni di gas serra del NHS sono misurate dal 1990 (avete letto bene: 1990).

Il piano britannico sembra essere sulla buona strada; dopo un anno dalla determinazione del target per il 2040, un gruppo di esperti ha certificato l'abbattimento di 1260 chilotonnellate di CO₂ equivalenti, un po' più di quanto era previsto per il primo anno.[10] Oltre ai cambiamenti strutturali, come l'installazione di pannelli solari o la sostituzione di ambulanze diesel con modelli ibridi, questo successo sembra essere dovuto in parte anche alla creatività dei team clinici locali. Un articolo del BMJ riporta alcuni esempi: mascherine lavabili e riusabili al posto di quelle usa e getta; incentivi per andare al lavoro a piedi o in bicicletta; spegnimento delle luci quando non servono; meno email e più conversazioni faccia a faccia o al telefono; meno carne nelle diete; riduzione delle perdite nei circuiti di gas anestetici; coltivazione di ortaggi in orti ospedalieri; piantagione di alberi nei giardini circostanti.[11] Per far fiorire queste e altre iniziative, in ogni servizio, ospedaliero o territoriale che sia, si formano dei gruppi che, formalmente o informalmente, si incontrano periodicamente per discutere e sfornare idee.

Oltre alla dettagliata guida del NHS britannico, sono disponibili altri documenti su come rendere più ecosostenibili i servizi sanitari. L'OMS ha pubblicato nel 2020 una guida per rendere più resilienti climaticamente e sostenibili dal punto di vista ambientale le strutture sanitarie.[12] In essa si elencano i principi da seguire per migliorare infrastrutture, tecnologie e prodotti, per ridurre o eliminare la dipendenza da gas e petrolio per energia e trasporti, per ottimizzare i servizi idrici e di smaltimento dei rifiuti, e per aumentare efficacia ed efficienza degli interventi medici e sanitari. Gli autori di un articolo del BMJ, dopo aver passato in rassegna le principali fonti di emissioni di gas serra nei servizi sanitari, riassumono l'impegno dei clinici in direzione di servizi a emissioni "net zero" in 4 raccomandazioni, con questo ordine di priorità: ridurre incidenza e gravità delle malattie con efficaci misure di prevenzione; ottimizzare l'uso delle risorse disponibili, riducendo gli eccessi di diagnosi e trattamento; coordinare i servizi per evitare doppioni e trasporti ed edifici inutili; incoraggiare cambiamenti nei comportamenti clinici individuali per contribuire a raggiungere gli standard previsti da appropriate politiche verdi.[13] Una tabella molto dettagliata indica azioni da mettere in atto dagli individui, dalle organizzazioni sanitarie e dagli organismi che regolano le attività professionali o che stabiliscono le politiche sanitarie: ce n'è veramente per tutti. E in Italia?

Adriano Cattaneo

1. WHO. COP26 special report on climate change and health: the health argument for climate action. Geneva: World Health Organization; 2021 <https://www.who.int/publications/i/item/cop26-special-report>
2. Romanello M, McGushin A, Di Napoli C et al. The 2021 report of the Lancet Countdown on health and climate change: code red for a healthy future. *Lancet* 2021; 398:1619-62
3. Rocque RJ, Beaudoin C, Ndjaboue R, et al. Health effects of climate change: an overview of systematic reviews. *BMJ Open* 2021;11:e046333
4. Health care's climate footprint: How the health sector contributes to the global climate crisis and opportunities for action. Health Care Without Harm and Arup; 2019 (https://noharm-global.org/sites/default/files/documents-files/5961/HealthCaresClimateFootprint_092319.pdf)
5. Health central to climate change action. Fact sheet. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015 (https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/295202/Factsheet3-health-central-climate-change-action.pdf)
6. Borrelli G, Sparano F. L'impronta ecologica dei sistemi sanitari nazionali: ridurla conviene. *Altreconomia*, Novembre 2017 <https://altreconomia.it/sostenibilita-salute/>
7. ISDE. L'impronta ecologica dei servizi sanitari: come ridurla? 14 giugno 2021 <https://www.isde.it/evento/webinar-limpronta-ecologica-dei-servizi-sanitari-come-ridurla/>
8. Torjesen I. NHS aims to become world's first "net zero" health service by 2040. *BMJ* 2020;371:m3856
9. NHS. Delivering a "net zero" national health service. NHS, 2020 <https://www.england.nhs.uk/greenernhs/wp-content/uploads/sites/51/2020/10/delivering-a-net-zero-national-health-service.pdf>
10. Dodge I, Watts N, Bailie P. Delivering a net zero NHS: one year progress. October 2021. www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/09/item4-delivering-net-zero-nhs-updated.pdf
11. Wise J. Creating more sustainable practice: the NHS clinical teams innovating for a greener future. *BMJ* 2021;375:n2249
12. WHO Guidance for climate resilient and environmentally sustainable health care facilities. WHO, Geneva, 2020 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240012226>
13. Sherman J et al. Net zero healthcare: a call for clinician action. *BMJ* 2021;374:n1323