



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. 101 – Marzo 2022

Открытое письмо Президенту Путину

Мы, российские врачи, медсестры, медбратья и фельдшеры, выступаем решительно [удалено по требованию РКН, КоАП РФ, УК РФ], совершаемых российскими вооруженными силами на территории Украины.

Segue a pag. 2

Indice	
Lettera aperta al presidente Putin	1
Evergreening, strategie per allungare il brevetto dei farmaci	2
Come il marketing del latte formulato influenza le nostre decisioni sull'alimentazione infantile	5
Riviste mediche senza relazioni con Big Formula?	8
Che peso hanno avuto finora i vaccini antiCovid-19 nel prevenire i decessi complessivi in Italia?	9
Screening “aggressivo” per i tumori del polmone?	13
Nuova Zelanda <i>smoke-free</i>	16



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.

Lettera aperta al presidente Putin

Segue da pag. 1

Noi, medici, infermieri e paramedici russi, fermamente [*cancellato su richiesta del Russian Supervisory Committee, dell'Administrative Code of the Russian Federation, del Criminal Code of the Russian Federation*] messo in atto dall'esercito russo [*cancellato su richiesta del Russian Supervisory Committee, dell'Administrative Code of the Russian Federation, del Criminal Code of the Russian Federation*]. Non cerchiamo colpevoli e non giudichiamo nessuno. La nostra missione è salvare vite umane. È difficile immaginare una professione più umana di quella del medico. E ora, in questo momento difficile per entrambi i paesi, facciamo un appello per un'immediata cessazione delle ostilità e per una soluzione pacifica di tutte le questioni politiche.

Come sempre, non dividiamo le persone in amici e nemici. Abbiamo giurato di aiutare tutti, indipendentemente da nazionalità, religione o visione politica. Ma oggi il nostro aiuto non basta. La guerra si prenderà molte vite e menomera così tanti destini che non avremo il tempo di portare aiuto nonostante i nostri sforzi. Ognuno griderà di dolore e piangerà alla propria mamma nella stessa lingua. Ogni proiettile o pallottola, anche se non raggiungerà il bersaglio e non priverà qualcuno della vita, porterà paura, panico e dolore. Dolore che farà contrarre il cuore. Il cuore di ognuno proverà dolore. Civili. Soldati. Madri e mogli di soldati. Bambini. Nessuno merita questa paura. Nessuno merita di essere ucciso o ferito. Per sbaglio o intenzionalmente.

I nostri parenti, amici, pazienti e colleghi si trovano in territori sotto attacco. Non c'è un solo individuo tra loro che non tragga beneficio [*cancellato su richiesta del Russian Supervisory Committee, dell'Administrative Code of the Russian Federation, del Criminal Code of the Russian Federation*]. Non possiamo isolarci da dolori e sofferenze che aumentano ogni minuto.

La vita umana non ha prezzo. Basta un attimo per essere uccisi in azione, mentre il trattamento e la guarigione delle vittime possono durare anni. E per gli attimi della guerra di oggi pagheremo per molti anni a venire. Non importa come si giustifichi l'uso di armi letali, restano mortali. Mortali e causa di dolore e sofferenza. Pertanto, per fedeltà al nostro giuramento e per un trattamento umano e egualitario per tutti, chiediamo la sospensione immediata di tutte le operazioni che usano armi letali.

<https://www.bmj.com/content/376/bmj.o535>

Evergreening, strategie per allungare il brevetto dei farmaci

*Forever young
I want to be forever young
Do you really want to live forever?
Forever, and ever
Bob Dylan*

Negli USA, la definizione di proprietà intellettuale e il rapporto fra farmaco brevettato e versione generica sono regolati dal Hatch-Waxman Act del 1984. Da quell'anno in poi il numero di brevetti per ciascun farmaco è gradualmente aumentato fino ad arrivare a 2,7 per ogni prodotto. La protezione brevettuale dura 20 anni a partire dalla data di deposito della domanda e, almeno in via teorica, non è rinnovabile. La burocrazia e le tappe per arrivare alla commercializzazione restringono i tempi dell'esclusiva a circa 12,2 anni. Per posticipare il più possibile la scadenza del brevetto, le ditte farmaceutiche hanno messo in opera negli anni numerosi *escamotage*. Ad esempio, si può registrare il farmaco per un'indicazione pediatrica o per una nuova affezione, o più semplicemente cambiando la formulazione da capsule a compresse solubili o a sciroppo. Il più delle volte le modifiche per ottenere un nuovo brevetto sono insignificanti e di valore clinico dubbio.

Quando rinverdisci un farmaco (*evergreening*), ha affermato Joel Lexchin, non stai mirando a un qualche miglioramento terapeutico, stai cercando semplicemente dei vantaggi economici per recuperare pienamente quanto speso in ricerca e sviluppo, mantenendo il monopolio delle vendite.[1] Sempreverde è un farmaco vecchio camuffato da nuovo senza avere alcun vantaggio in più. Secondo una ricerca il 78% di tutti i farmaci di recente brevetto entrati nel mercato dal 2005 al 2015 in realtà non erano ‘nuovi’, ma prodotti già esistenti. Questa cosmesi avviene soprattutto per i campioni di vendite, i cosiddetti *blockbuster*. Si tratta di un fenomeno molto attrattivo; infatti, una volta sperimentata una qualche modalità di *evergreening*, la ditta ripeterà più volte l’escamotage in almeno il 50% dei casi.[2]

Un sistema molto usato verso la fine degli anni ’90 era il *chiral switching* (Figura). Sfruttando il fatto che alcuni farmaci possiedono due arrangiamenti strutturali, uno dei quali può avere qualche vantaggio, si prolunga la vita del farmaco registrandone una delle due forme con un nuovo nome, magnificando un miglioramento il più delle volte inesistente. In altri casi, una volta studiato che non è il farmaco in sé che agisce, ma un suo metabolita, si può registrare quest’ultimo con un nuovo nome, proponendolo come più rapidamente attivo. Per spostare i consumi da omeprazolo a esomeprazolo, in realtà la stessa molecola, e dimostrare che il secondo era più potente, lo si commercializzò a un dosaggio doppio (leggere al proposito quanto scriveva Luca Iaboli nel numero di gennaio 2021 della Lettera). Più semplicemente, si può protrarre il brevetto associando al farmaco in scadenza una seconda molecola. Al *chiral switching* spesso si associa il *product hopping*. Si tratta di orchestrare un grande battage pubblicitario per preparare in anticipo i medici a saltare (*to hop*) sul nuovo prodotto. A campagna pubblicitaria completata, quando è pronta la nuova versione, il vecchio può uscire dal mercato oppure, nella versione *soft*, lo si lascia poiché ormai il pubblico e i medici sono stati orientati sul nuovo.

Espediente	Vecchio farmaco	Nuovo farmaco
Associazione	Alendronato	Alendronato+vit. D
Riformulazione	Lansoprazolo cpr. Fluoxetina cps.	Lansoprazolo cpr. sol. Fluoxetina cpr. sol.
Enantiomeri	Citalopram Cetirizina Omeprazolo Ofloxacina Loratadina	Escitalopram Levocetirizina Esomeprazolo Levofloxacina Desloratadina
Metaboliti	Gabapentin	Pregabalin

Figura 1. New drugs from old. Therapeutic Bulletin <http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2006.441073>

Nel *patent thickets* (letteralmente: selva di brevetti), si carica un nuovo prodotto di numerosi brevetti così da rendere arduo da parte dei generici evitare di incorrere in costosissime azioni legali per violazione di esclusiva. Revlimid, ad esempio, il farmaco più venduto per il trattamento del mieloma, entrato nel mercato nel 2015, ha collezionato 96 brevetti e il suo prezzo è aumentato del 79% dal 2012. Humira, biotecnologico usato inizialmente per l’artrite reumatoide, ha ottenuto nel tempo 132 brevetti, 75 dei quali formulati nei tre anni prima dell’uscita dei biosimilari, con esclusività di fatto fino al 2034. Anche se il brevetto originale era scaduto nel 2016, a oggi nessun biosimilare della molecola è ancora riuscito a entrare nel mercato USA. A pensarci bene, non c’è da meravigliarsi per cento brevetti su un singolo farmaco, quando uno smartphone può arrivare a 250.000. Nel *pay-for-delay*, ci si accorda pagando i produttori di generici perché ne ritardino la commercializzazione. In alcuni casi la transazione non avviene con denaro, ma con un accordo commerciale di non belligeranza, come è avvenuto fra Wyeth e Teva per l’antidepressivo Eflexor, quando Teva ha pagato royalties a Wyeth sulle vendite del generico.

Naturalmente le pratiche qui descritte possono essere usate in varia associazione rendendo ancora più blindato un brevetto. Non esiste fino ad ora una vera normativa che impedisca, di fatto,

l'*evergreening*, anche se, sostiene un'informativa del Congresso USA del 2020, si tratta di metodi anti competitivi che caricano il sistema sanitario, le assicurazioni e i pazienti di un sovrapprezzo assai oneroso a fronte di un beneficio risibile o assente.[3] Una ricerca dell'università di Ginevra pubblicata su PlosMed ha analizzato l'impatto economico di otto vecchi farmaci resi *evergreen* dal 2001 al 2008 con vari trucchetti: alendronato, citalopram, cetirizina, loratadina, gabapentin, omeprazolo, simvastatina e zolpidem.[4] Nell'intervallo di tempo considerato, il numero di pazienti trattati con il prodotto modificato e griffato sono raddoppiati. Il costo totale dei farmaci studiati, pari a 171 milioni €, è stato così suddiviso: 103 milioni per i farmaci di marca, 41 milioni per gli *evergreen* e solo 27 milioni per i generici.

Un *evergreening* che ha fatto scalpore in tutto il mondo è stato il Glivec, la cui versione 'aggiornata' aveva avuto modifiche non sostanziali. La corte suprema indiana ne respinse la validità sostenendo che le migliorie apportate al prodotto erano clinicamente insignificanti a fronte di un costo notevolmente maggiorato, costo che sarebbe stato sopportato soltanto in presenza di una reale novità clinica. Il Glivec, che è usato per il trattamento della leucemia mieloide e altre forme oncologiche, costa circa 2.600 dollari al mese, mentre il suo equivalente è disponibile per soli 175 dollari. La battaglia legale avviata da Novartis nel 2006 si è conclusa in modo negativo per la ditta solo nel 2013. Sulla vicenda, esemplare sia dell'*evergreening* che dell'uso spregiudicato della proprietà intellettuale, suggerisco la (ri)lettura dell'articolo di Alice Fabbri su Salute Internazionale.[5]

Più di recente, alcune ditte farmaceutiche hanno scoperto un nuovo stratagemma per prolungare i brevetti. Un recente articolo segnala come il prezzo di un farmaco anti narcolessia (Xyrem) sia aumentato in modo vistoso per un principio attivo sintetizzato e testato più di mezzo secolo fa.[6] Il costo di una dose è balzato da 7,67\$ nel 2011 a 36,96\$ all'inizio del 2021. La ditta produttrice ne ha esportato per 1.7 miliardi\$ nel 2020 e la competizione con la versione generica non avverrà prima del 2025, 23 anni dopo la sua approvazione da parte di FDA. Dov'è il trucco? Il brevetto scadeva nel 2021, ma aggiornando il foglietto illustrativo con una indicazione sulla sicurezza il gioco è fatto.

Per limitare il fenomeno dell'*evergreening* il Congresso USA ha di recente introdotto una nuova norma che permette al generico di rimanere in commercio anche se l'originale ha acquisito nuovi brevetti, a patto che non si sfruttino le nuove indicazioni d'uso, ma solo le originali. Si tratta della cosiddetta *skinny label*, etichetta ridotta. In realtà, nel Hatch-Waxman Act qualcuno ha trovato un cavillo (o cavallo, di Troia) per superare lo *skinny labeling* ed eliminare del tutto la concorrenza. FDA, infatti, può impedire che la versione generica rimanga in commercio se le ulteriori indicazioni aggiunte al farmaco griffato riguardano la sicurezza del paziente. Così, per la Jazz Pharmaceutical è stato molto facile condurre uno studio su 20 (venti!) volontari sani e dimostrare che il sodio valproato se assunto con lo Xyrem ne aumenta del 25% i livelli plasmatici. Una volta chiesto un nuovo brevetto su questo avviso di sicurezza, il generico non può più essere venduto sfruttando lo *skinny labeling*. Il gioco è fatto, brevetto prolungato fino al 2025, indipendentemente dal fatto che le informazioni siano clinicamente significative.

Un altro esempio è la teriflunomide, usata nella sclerosi multipla, che nel 2020 ha fatturato 1.7 miliardi\$. Aveva il brevetto in scadenza lo scorso anno, anche qui lo stesso trucco. Sanofi ha condotto un studio con 15 volontari sani e dimostrato che la rosuvastatina aumenta i livelli della teriflunomide. Ha così potuto chiedere una nuova modifica con l'avviso di sicurezza che ne ha prorogato il brevetto fino al 2023, 9 anni dopo la scadenza naturale. Che si tratti di un mero trucco è confermato dal fatto che in Europa il brevetto è di fatto scaduto. Per ora, questa modalità è stata usata soltanto da altri due farmaci, ma è possibile che molte ditte seguano l'esempio.

Nei casi più fortunati (per le ditte, s'intende) a prolungare il brevetto ci pensa direttamente il SSN. Ne ha dato notizia Vittorio Agnoletto qualche giorno fa in una trasmissione radiofonica. Mentre in Europa si vota per impegnare i governi ad appoggiare una moratoria sui brevetti dei vaccini anti-Covid19, l'Italia ha prolungato i brevetti dei tre vaccini in uso, Pfizer, Moderna e AstraZeneca.[7] Peggio di così!

A cura di Giovanni Peronato

1. Collier R. Drug patents: the evergreening problem. CMAJ 2013; 185:E385-6
2. Feldman R. May your drug price be evergreen. J Law Biosci 2018;5:590-647
3. Drug Pricing and Pharmaceutical Patenting Practices February 11, 2020. Congressional Research Service <https://sgp.fas.org/crs/misc/R46221.pdf>
4. Vernaz N et al. Patented drug extension strategies on healthcare spending: a cost-evaluation analysis. PLoS Med 2013;10(6): e1001460
5. <https://www.saluteinternazionale.info/2013/04/il-caso-glivec-davide-contro-golia-india-vs-novartis/>
6. Bloomfield D et al. Extending drug monopolies by patenting safe drug use. JAMA Intern Med 2022; doi: 10.1001/jamainternmed.2021.7954
7. <https://www.ilfattoquotidiano.it/2022/02/14/vaccini-anti-covid-litalia-proroga-i-brevetti-e-fa-un-enorme-regalo-alle-multinazionali/6492184/>

Come il marketing del latte formulato influenza le nostre decisioni sull'alimentazione infantile

Quella che segue è la traduzione dell'executive summary di un rapporto lanciato il 23/02/2022 dall'OMS.[1] Il rapporto, commissionato da OMS e UNICEF a una nota società internazionale di comunicazione sociale, presenta i risultati di un'inchiesta condotta in 8 paesi di tutti i continenti su oltre 8500 donne e 300 operatori sanitari. I risultati, qui sintetizzati, portano OMS e UNICEF a chiedere ai governi di intervenire quanto prima per proibire ogni forma di marketing dei sostituti del latte materno, viste le conseguenze negative che ha sull'allattamento e quindi su salute, nutrizione e sviluppo di mamme e bambini. Chi fosse interessato a leggere tutto il rapporto, lo trova a questo link: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240044609>. A quest'altro link (<https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/02/23/default-calendar/marketing-the-USD-55-billion-formula-milk-industry>) è anche possibile partecipare alla campagna per porre fine al marketing delle ditte.

1. How the marketing of formula milk influences our decisions on infant feeding. Geneva: World Health Organization and the United Nations Children's Fund (UNICEF), 2022

Sintesi

Il marketing fa parte della vita di ogni giorno, come ognuno di noi sperimenta nella pratica. E tuttavia, il marketing del latte formulato per l'infanzia è diverso da quello di prodotti di uso comune come shampoo, scarpe o frigoriferi. Il modo in cui si alimentano i bambini nei primi tre anni di vita condiziona profondamente la loro sopravvivenza, la loro salute e il loro sviluppo nel corso della vita. Pertanto, le decisioni su come alimentare i nostri lattanti e bambini dovrebbero essere basate sulle migliori informazioni e su prove scientifiche attendibili, influenzate solo da cosa è meglio per il bambino e i suoi genitori, e libere da interessi commerciali.

Nel 1981, la trentaquattresima Assemblea Mondiale della Salute adottò il Codice Internazionale sulla Commercializzazione dei Sostituti del Latte Materno (il Codice) per regolarne il marketing. Quaranta anni dopo, il marketing dei lattini formulati rappresenta ancora uno dei rischi più sottovalutati per la salute dei lattanti e dei bambini. Si stima che una maggiore diffusione dell'allattamento potrebbe evitare ogni anno circa 800.000 morti di bambini sotto i 5 anni e 20.000 morti per tumore al seno tra le madri. Nonostante l'esistenza del Codice e delle successive pertinenti Risoluzioni dell'Assemblea Mondiale della Salute, le ditte produttrici di lattini formulati continuano a mettere le vendite e gli interessi dei loro azionisti al di sopra della salute dei bambini e della popolazione.

Questo rapporto trae spunti di riflessione da un grande studio, commissionato dall'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS) e dal Fondo delle Nazioni Unite per l'Infanzia (UNICEF), e condotto nel corso di due anni. Lo studio ha cercato di ascoltare direttamente dalla voce delle donne e di chi influenza le loro decisioni – operatori sanitari, partners, membri della famiglia e amici – cosa

avevano sperimentato circa l'esposizione al marketing dei latti formulati. Hanno partecipato otto paesi – Bangladesh, Cina, Messico, Marocco, Nigeria, Sud Africa, Regno Unito e Irlanda del Nord, Vietnam – rappresentativi di altri paesi nelle rispettive regioni, diversi per livelli di reddito, tassi di allattamento esclusivo, e implementazione del Codice. Lo studio è stato condotto in popolazioni urbane, dove tendenze e valori circa le pratiche di alimentazione infantile si sono affermate e poi diffuse in altre comunità.

Quello che emerge da questa ricerca è il quadro a oggi più completo di come le madri e gli operatori sanitari sperimentano sulla loro pelle il marketing dei latti formulati, ed è profondamente preoccupante.

Risultati chiave

1. **Il marketing dei latti formulati è pervasivo, personalizzato e potente.** In tutti i paesi studiati, le ditte produttrici di latti formulati usano una gamma di tattiche per coinvolgere le donne attraverso canali e piattaforme on- e off-line. Il marketing digitale offre un ampio flusso di dati personali che sono usati dalle ditte stesse per ottimizzare e rendere più raffinate le loro strategie di mercato.
2. **Le ditte produttrici di latti formulati usano tattiche manipolatorie che approfittano delle ansie e delle aspirazioni dei genitori.** L'industria millanta che i propri prodotti possono risolvere comuni problemi infantili, si presenta come un'amica e consiglia degna di fiducia, si appella alle aspirazioni dei genitori verso i propri figli, e gioca su dubbi e ansietà dei genitori. Le ditte sono arrivate persino a usare le paure dei genitori durante la pandemia da Covid-19 per seminare dubbi e incrementare le vendite.
3. **Le ditte produttrici di latti formulati distorcono la scienza e la medicina per legittimare le proprie asserzioni di salute e nutrizione, e per spingere i propri prodotti.** Fanno affermazioni scientifiche false e incomplete, e asseriscono che il latte formulato è simile, equivalente o superiore al latte materno, nonostante vi sia un crescente corpo di prove scientifiche sul fatto che latte materno e allattamento hanno proprietà uniche che non possono essere imitate dal latte formulato.
4. **L'industria prende sistematicamente di mira gli operatori sanitari affinché promuovano i latti formulati.** Sponsorizzazioni, incentivi e attività di formazione sono usati – direttamente o attraverso le loro associazioni e istituzioni – per costruire relazioni e influenzare le pratiche e le raccomandazioni degli operatori sanitari.
5. **Il marketing dei latti formulati mina la fiducia dei genitori nell'allattamento.** Molte donne esprimono il desiderio di allattare, ma un cospicuo flusso di messaggi promozionali strategici e persuasivi mina la loro fiducia. Gli atteggiamenti positivi delle donne verso il latte formulato sono direttamente correlati alla loro esposizione alle pratiche di marketing, e le paure e i dubbi che queste donne esprimono circa l'allattamento spesso rispecchiano i temi e i messaggi delle strategie promozionali.
6. **Le contromisure possono essere efficaci, ma devono essere estese e moltiplicate in modo esaustivo.** I governi, gli operatori sanitari e le loro associazioni, la società civile e molti altri attori possono intraprendere fin da subito azioni efficaci per porre fine a questo marketing immorale di latti formulati, e per sostenere le donne, i genitori e chi si occupa di bambini nelle pratiche di alimentazione infantile.

Questa ricerca mostra che le pratiche di marketing dei latti formulati non conoscono limiti. Distorcono le informazioni e ne fanno un uso improprio allo scopo di influenzare le decisioni e le pratiche delle madri. Le conseguenze per la salute e per i diritti umani delle donne e dei bambini non sono certo una novità, ma spesso sono sottovalutate.

Da troppo tempo si attende che la società civile e i governi richiamino l'attenzione di un pubblico molto più vasto sulla natura immorale del marketing dei latti formulati e sul fatto che si devono prendere misure decise per porvi fine e per aiutare le madri e le famiglie. In questo modo si turberanno inevitabilmente gli interessi di questa industria da 55 miliardi di dollari l'anno e degli azionisti che traggono benefici dagli aumenti delle vendite.

Qui sotto presentiamo alcune opportunità immediate e tangibili di azioni che i governi, gli operatori sanitari e le loro associazioni, la società civile e tutte le persone a livello individuale possono e

dovrebbero intraprendere.

Opportunità per passare all'azione

1. **Riconoscere la dimensione e l'urgenza del problema.** I leader politici al massimo livello, le istituzioni sanitarie pubbliche, gli operatori sanitari e le loro associazioni, e la società civile dovrebbero riconoscere pienamente e denunciare la natura pervasiva e invasiva delle tattiche di marketing del latte formulato, e il danno che questo provoca alla salute materno-infantile e ai diritti umani, alle società, alle economie e all'ambiente.
2. **Promulgare leggi, regolamentare, rafforzare.** I paesi dovrebbero urgentemente adottare o rafforzare meccanismi nazionali omnicomprensivi per impedire il marketing dei latti formulati, come:
 - Leggi nazionali – in ambito sanitario, del commercio e del lavoro – in linea con il Codice, senza lasciare scappatoie;
 - Robusti meccanismi di applicazione e rendicontazione, comprendenti il considerare le ditte produttrici di latti formulati responsabili delle loro pratiche e dei loro impegni;
 - Misure regolatorie, come confezioni senza marchio per i latti formulati e prove scientifiche con standard più alti per lo sviluppo di nuovi prodotti;
 - Decisioni programmatiche, come il rafforzamento e l'estensione delle Iniziative Insieme per l'Allattamento.
3. **Proteggere l'integrità della scienza e della medicina.** Gli operatori sanitari e le loro associazioni dovrebbero adottare, pubblicizzare e mettere in atto delle forti politiche di prevenzione e controllo dei conflitti di interessi in modo da impedire che gli interessi commerciali influenzino le loro attività di guida per la salute e di formazione circa l'alimentazione dei lattanti e dei bambini. I governi dovrebbero investire nella formazione e nella creazione di competenze degli operatori sanitari in quest'area. Gli operatori sanitari e i governi dovrebbero contrastare in modo attivo i messaggi commerciali sull'alimentazione infantile e offrire alle donne e ai genitori soltanto informazioni accurate e imparziali.
4. **Proteggere la salute dei bambini sulle piattaforme digitali.** Tutto l'ecosistema digitale – incluse l'acquisizione di dati, la loro intermediazione e la diffusione dei contenuti – dovrebbe essere controllato in modo completo usando una lente di salute pubblica, e i governi e le autorità internazionali dovrebbero sviluppare regole applicabili che proteggano la salute infantile e lo sviluppo dei bambini da queste pratiche commerciali dannose.
5. **Investire nelle madri e nelle famiglie, disinvestire dalle ditte produttrici di latti formulati.** I paesi, i donatori e gli investitori dovrebbero incrementare gli investimenti in misure di ampio raggio volte al sostegno delle madri e delle famiglie, tra cui il sostegno all'allattamento e ai sistemi sanitari, e per le licenze parentali, e disinvestire dalle ditte che sfruttano le famiglie attraverso le immorali pratiche di marketing dei latti formulati.
6. **Estendere le alleanze che servono a spingere le azioni.** Per porre fine a questo marketing immorale di latte formulato è necessario che siano intraprese azioni trasversalmente in tutta la società, non soltanto tra quei gruppi e individui che si occupano di alimentazione o salute infantile. Il marketing dei latti formulati è rappresentativo di quello di altri prodotti come ad esempio il tabacco o il gioco d'azzardo, che mettono le vendite al di sopra di salute e benessere. Queste alleanze sono necessarie per sfidare le pratiche guidate da interessi commerciali e per esigere gesti concreti e rendicontabili.

Le prove scientifiche sono solide. Non è tanto il latte fTutti i settori governativi, inclusi quelli che si occupano di salute, lavoro e commercio, gli operatori sanitari e le loro associazioni, gli investitori e chi è in possesso di leve di tipo economico dovrebbero adempiere alle loro responsabilità ed esercitare la loro influenza per far sì che si attivino pratiche che pongano i bambini e le famiglie al di sopra degli interessi commerciali.ormulato in sé, quanto il marketing, che distorce un processo di decisione informata, e che mina l'allattamento e la salute infantile.

La società non deve essere uno spettatore; ognuno deve proteggere l'ambiente in cui le donne e i genitori nutrono i loro bambini piccoli e chiedere che siano offerte cure appropriate, sostegno e protezione dei diritti. I risultati della ricerca dimostrano quali siano le priorità delle ditte produttrici di latte formulato e quanto lontano siano disposte a spingersi per ottenere i loro obiettivi di vendita e di crescita del mercato. In risposta, dobbiamo essere chiari sul tipo di mondo che rappresentiamo; su

cosa sia etico e accettabile; e sul fatto che la preoccupazione per i nostri bambini e per il loro futuro sia guida e priorità delle nostre azioni di oggi.

Riviste mediche senza relazioni con Big Formula?

Il rapporto di OMS e UNICEF di cui sopra non lascia dubbi su come le ditte produttrici di sostituti del latte materno agiscano a livello globale non tanto e non solo per farsi concorrenza tra loro e conquistare fette di mercato, ma soprattutto per fare concorrenza al latte materno, il prodotto senza alcun dubbio migliore di questo enorme mercato. Il rapporto in realtà non svela nessun segreto. Le strategie di marketing delle ditte sono ben conosciute da decenni e sono modellate su quelle usate per altri prodotti dannosi: tabacco, alcol, alimenti ultra processati, bevande zuccherate e addirittura farmaci, visto che anche questi, se usati male o in eccesso rispetto ai bisogni, causano danni. Le novità del rapporto sono rappresentate dalle voci delle donne, generalmente poco rappresentate, in proporzione ad altre voci, nelle indagini precedenti, e dall'apparente decisione di OMS e UNICEF di promuovere una campagna globale per far pressione sui governi allo scopo di porre fine al marketing dei sostituti del latte materno.

Dicevamo che le strategie di marketing sono ben conosciute. Si comincia dai siti internet delle ditte, i cui contenuti, in generale, tendono a scoraggiare l'allattamento e a promuovere l'uso delle varie formule.[1] Questa strategia assume la massima importanza in Cina, il più grande mercato del mondo e quello con la crescita annuale più interessante per le ditte.[2] Che il marketing digitale sia ormai diventato preponderante a livello globale lo dimostra un rapporto consegnato alla fine del 2021 all'OMS da parte di un istituto di ricerca australiano.[3] La pressione del marketing è ovviamente più forte nei mercati più popolosi e dove maggiori sono le opportunità di crescita; ne sono un esempio il Messico, dove il marketing passa anche attraverso gli operatori sanitari,[4] e il Vietnam, dove le ditte iniziano a far pressione addirittura sulle donne in gravidanza.[5] A volte il marketing è specifico per prodotto e target di popolazione. Negli USA, per esempio, le donne provenienti dall'America Latina sono oggetto di pubblicità soprattutto in merito alle formule per bambini tra 1 e 3 anni di età.[6] Nonostante la crescita del mercato non sia molto interessante in Europa, e vi siano anzi segnali di decrescita proporzionale alla crescita, lenta ma costante da anni, dei tassi di allattamento, le ditte persistono nel marketing, non fosse altro che per limitare o rallentare i danni, come in Portogallo.[7] In Francia, invece, prima di arrivare alle madri, il marketing si occupa di influenzare la ricerca scientifica e gli operatori sanitari.[8] Le ditte non hanno frenato il loro marketing nemmeno durante la pandemia, ne hanno invece approfittato per implementare nuove strategie.[9]

Oltre al marketing digitale e a quello diretto alle donne, il rapporto di OMS e UNICEF punta il dito su quello indiretto attraverso i sistemi e gli operatori sanitari. Ne avevamo già scritto nella Lettera 73 del settembre 2019. Avevamo commentato un articolo che mostrava come la maggioranza delle associazioni pediatriche nel mondo avesse stretti legami con l'industria dei sostituti del latte materno. Avevamo anche riportato il buon esempio del Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH), che proprio nel 2019 aveva deciso di non accettare più alcuna sponsorizzazione da parte dell'industria per le proprie attività congressuali e di formazione.[10] Qualche mese prima, come riportato nella Lettera 69 di aprile 2019, il BMJ aveva deciso di non accettare più pubblicità di sostituti del latte materno. Si sperava che altre associazioni professionali e riviste seguissero il buon esempio del RCPCH e del BMJ, ma non è stato così. Qualcosa però comincia a muoversi, forse in coincidenza con le iniziative di OMS e UNICEF. Verso la fine del 2021, la British Society of Allergy and Clinical Immunology ha annunciato che seguirà le orme del RCPCH.[11] E all'inizio del 2022, un gruppo di 18 autori e ricercatori impegnati nel campo dell'alimentazione infantile hanno lanciato un appello ai direttori di tutte le riviste mediche perché seguano l'esempio del BMJ.[12] Speriamo che tutte queste iniziative portino a qualche risultato, anche in Italia. Nel nostro paese, chi fosse interessato a partecipare ad azioni di pressione per bandire il marketing dei sostituti del latte materno,

con leggi e regolamenti governativi e/o con decisioni prese da riviste e associazioni professionali, può rivolgersi a Ibfan Italia (www.ibfanitalia.org/), un'associazione non profit impegnata da molti anni a raggiungere questi obiettivi.

A cura di Adriano Cattaneo

1. Pomeranz JL et al. Breastmilk or infant formula? Content analysis of infant feeding advice on breastmilk substitute manufacturer websites. *Public Health Nutr* 2021; Sep 14;1-9 doi: 10.1017/S1368980021003451
2. Han S et al. Content analysis of breast milk substitutes marketing on Chinese e-commerce platforms. *Matern Child Nutr* 2022 Feb 25;e13332
3. Digital marketing of breastmilk substitutes: a systematic scoping review. The George Institute for Global Health. Australia, 2021 <https://www.georgeinstitute.org/digital-marketing-of-breastmilk-substitutes>
4. Hernandez-Cordero et al. Exposure to marketing of breastmilk substitutes in Mexican women: sources and scope. *Int Breastfeed J* 2022;17:16
5. Nguyen TT et al. Beliefs and norms associated with the use of ultra-processed commercial milk formulas for pregnant women
6. Duffy EW et al. Toddler milk perceptions and purchases: the role of Latino ethnicity. *Public Health Nutr* 2021;24:2911-9
7. Lisi C, de Freitas C, Barros H. The impact of formula industry marketing on breastfeeding rates in native and migrant mothers. *Breastfeed Med* 2021;16:725-33
8. Cossez E, Baker P, Mialon M. The second mother: how the baby food industry captures science, health professions and civil society in France. *Matern Child Nutr* 2021;e13301
9. Ching C et al. Old tricks, new opportunities: how companies violate the International Code of Marketing of Breast-Milk Substitutes and undermine maternal and child health during the COVID-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18: 2381
10. Mayor S. Royal college stops taking funding from formula milk firms. *BMJ* 2019;364:1743
11. Boyle RJ, Shamji MH. Allergy societies and the formula industry. *Clin Exp Allergy* 2021;51:1260-1
12. Pereira-Kotze C et al. Conflicts of interest are harming maternal and child health: time for scientific journals to end relationships with manufacturers of breast-milk substitutes. *BMJ Global Health* 2022;7:e008002

Che peso hanno avuto finora i vaccini antiCovid-19 nel prevenire i decessi complessivi in Italia?

Nella Newsletter 100 ho scritto[1] che i vaccini antiCovid-19 non solo non prevengono l'infezione, salvo nei primi mesi dopo il 2° inoculo, ma nel tempo mostrano di favorirla in misura crescente. Delle numerose prove riportate in proposito è in particolare convincente la serie delle settimane pubblicate dall'UK Security Agency[2]. A partire dalla settimana 43/2021[3], la serie mostra un eccesso assoluto di casi positivi tra i vaccinati con 2a dose, confrontati in gruppi di 100.000 con altrettanti non vaccinati in classi decennali di età corrispondenti. Nelle settimane successive l'eccesso è cresciuto di continuo, rallentando solo nella sett. 3/'22, in cui l'UK Agency ha iniziato a limitare il confronto solo ai vaccinati con $\geq 3^a$ dose (vs non vaccinati), ma ciò non è bastato a invertire il trend: i casi positivi nei vaccinati sono rimasti il +32%, con crescita continua nelle otto settimane successive con la seguente impressionante progressione: +35%, +48%, +70%, +100%, +133%, +162%, +186%, +204%[2]. L'UK Security Agency non offre spiegazioni credibili quando ripete “*Comparing case rates among vaccinated and unvaccinated population should not be used to estimate vaccine effectiveness against infection (that) has been formally estimated from a number of different sources...*”, riferendosi soprattutto a 4 studi di coorte. Questi però hanno un follow-up che spazia tra 1,5 e 2,5 mesi, periodo della “luna di miele” con il vaccino, in cui anche la protezione dall'infezione risulta massima. Ciò vale anche per un recentissimo RCT su efficacia e sicurezza della 3^a dose[4], con follow-up mediano di 2 mesi e mezzo.

Questi andamenti, formalmente negati, di fatto sono riconosciuti anche in Italia, e già nell'era di Delta, in una pubblicazione ISS sul BMJ[5 – Fig. 3], che mostra un'efficacia negativizzata dopo 8-9

mesi in anziani e soggetti ad alto rischio. Tra le ipotesi per spiegarli, non pare più sostenibile quella di un “allentamento delle precauzioni per falso senso di sicurezza nei vaccinati”, anche perché non si capisce cosa giustificerebbe un tale diffuso e smisurato aumento di imprudenze nel corso dei mesi. Resta invece in campo l’ipotesi di un *deterioramento* del sistema immunitario (termine più appropriato rispetto a quelli di *anergia* o *paralisi immunitaria*, che fanno pensare a qualcosa che *non reagisce, sta fermo*, non a qualcosa che *peggiora* in modo vistoso). Si tratterebbe semmai di capire se tale peggioramento sia reversibile (cessando o diradando i booster), persistente o progressivo. E comunque, per il principio di precauzione, si dovrebbe interrompere la propaganda unilaterale che spinge tutti a fare la 3^a dose, mentre CDC, FDA, EMA e AIFA discutono se aderire alla richiesta della 4^a dose, che i produttori proclamano come necessaria.

Il collega Bacchelli aveva chiesto perché mi soffermassi “sugli aspetti di infezione” senza discutere “l’effetto dei vaccini su casi gravi e decessi. Guardando la tabella del documento riportato ... *Death within 28-60 days of positive test* presentano una differenza significativa a favore dei vaccini”

Nella risposta[6] precisavo che, come da mia premessa, gli obblighi vaccinali hanno il fondamento di legge (L. 76/’21, poi 3/’22) “per la prevenzione dell’infezione da SARS-CoV-2” e che, quando sia dimostrata l’impossibilità di prevenire l’infezione con i vaccini disponibili, ogni obbligo dovrebbe decadere. Comunque, per rispondere all’aspettativa, avevo promesso con questa Newsletter di riprendere anche l’aspetto dei decessi totali, con supporto di documentazione.

Con riferimento alle colonne di destra delle tabelle citate anche da Bacchelli, ho riportato in sequenza il confronto dei decessi a 28 e 60 giorni nella Tabella 1 che segue.

Tab. 1 - Covid Vaccine Surveillance Report – UK Security Agency – Tassi di mortalità (non aggiustati, per 100.000) da COVID-19 in popolazione vaccinata (≥3 dosi) e non vaccinata, per settimana

Settimana / anno	Morti a 28 gg da *		No vacc / Vacc.	Morti a 60 gg da *		No vacc / Vacc.
	n. Vacc. ≥3 dosi	n°. No vacc.		n. Vacc. ≥3 dosi	n. No vacc.	
3/2022	42,0	438,4	10,44	50,3	473,1	9,41
4	62,2	453,1	7,28	71,3	487,4	6,84
5	86,9	459,6	5,29	98,8	501,9	5,08
6	107,8	431,3	4,00	128,9	482,5	3,74
7	111,6	353,8	3,17	142,6	411,8	2,89
8	105,5	276,2	2,62	148,4	349,5	2,36
9	91,5	197,6	2,16	148,6	272,7	1,84
10	71,0	142,4	2,01	136,3	192,9	1,42
11	59,4	118,8	2,00	124,9	198,1	1,59
12	51,3	110,4	2,15	111,3	178,0	1,60

Da sett. 3 a 12 rapporti tra tassi deceduti: **ridotti 4,9 volte** (a 28 gg) (e a 60 gg) **ridotti 5,9 volte**

L’inizio dalla settimana 3 del 2022 si spiega perché da quella oltre metà della popolazione Inglese (>30 milioni) ha ricevuto la 3^a dose, e nelle settimane successive la quota di popolazione con 3^a dose è cresciuta solo in misura marginale. Si nota un trend discendente dalla sett. 3 alla 12, con riduzione di quasi 5-6 volte del rapporto tra deceduti non vaccinati/vaccinati.

Si nota che i rapporti nelle sett. 11 e 12 risalgono un po’ rispetto alla sett. 10: può essere un’interruzione del trend, un effetto del caso, o un’interferenza con l’effetto (transitorio?) della 4^a dose, riportata in Inghilterra solo dal 9/3/’22 (>230.000 dosi), in sostanza stabile al 20/3 (>248.000 dosi), aumentata il 21/3 a >453.000 dosi.

Un’interpretazione personale è che anche verso forme gravi di Covid e decessi l’efficacia pratica

vaccinale (VE) declini nel tempo, sia pure molto più lentamente rispetto alla discesa dell'efficacia verso l'infezione. Se si continua a non rilevarlo, e a sottostimarlo anche verso l'infezione, è perché le istituzioni (ISS incluso) non considerano una coorte nell'**evoluzione temporale** del declino della sua immunità, ma in genere solo **scattano fotografie** in momenti diversi della suddetta evoluzione temporale, nonché mischiano diverse coorti con vari livelli di distanza/evoluzione dal completamento del ciclo di base, precludendosi la possibilità di capire e di far capire. Penso per altro che i ricercatori ISS che hanno inviato a fine 2021 l'articolo al BMJ[5] avrebbero a quel punto dovuto capire la possibilità di un danno al sistema immunitario da dosi ripetute, e frenare obblighi e propaganda per il booster a tutti, almeno per principio di precauzione, lasciando che ciascuno decidesse in base a propri convincimenti e valori.

Sono credibili i Bollettini ISS, ripresi dal Corsera: "il booster contro i decessi. I non vaccinati rischiano 15 volte di più"? Non molto credibili per vari motivi, tra cui:

- lasciano intendere alla popolazione che si tratti di mortalità totale, mentre si parla di mortalità da Covid, che in Italia non è arrivata al 10% della totale su base annua
- inoltre la mortalità totale, tra l'altro meno soggetta a possibili distorsioni, tiene conto anche di possibili effetti avversi (noti e non) di questi vaccini
- l'ISS considera "non vaccinato" anche il soggetto con 1a dose da meno di 14 giorni. Se costui morisse in quel periodo, la sua morte sarebbe sottratta al gruppo dei vaccinati e graverebbe su quello dei non vaccinati
- quanto definisce l'ISS non coincide per forza con quanto è inteso da varie UO ospedaliere: ad es. il DS dell'IRCCS Spallanzani ha dichiarato a Domenica In: "vaccinato è chi ha fatto la dose booster"; altri Direttori di Malattie infettive gli hanno fatto eco. Chissà se i dati comunicati all'ISS sono omogenei...
- ma soprattutto si veda la Tabella 1: è indubbio che vaccinazioni e booster riducano i casi di Covid grave, ma il punto da chiarire è la durata dell'effetto: se è solo di pochi mesi, e per recuperarlo bisogna fare altre dosi, con effetti avversi che si sommano ([vedi slide 73-74 con i dati di sorveglianza attiva di v-safe](#) fino alla 3a dose) e possibili danni alla risposta immunitaria, il bilancio complessivo può non essere favorevole.

Ma allora, molti diranno, gli 80.000 morti in meno nel solo 2021 grazie ai vaccini?! Come ha sostenuto il Premier[7] (senza per altro citare prove).

Tuttavia i dati ISTAT (Tab. 2) non mostrano 80.000, ma 37.000 morti in meno del 2020.

In effetti c'era motivo di attendersi variazioni di mortalità totale nel 2021, in entrambe le direzioni. In aumento per il posponimento di cure necessarie, per timore della Covid; ma ciò può valere per terapie tumorali, meno per il posponimento di cure cardiovascolari, il cui impatto può essere stato anche maggiore nel 2020. Ed è probabile che pesi poco o nulla l'effetto netto sulla mortalità del posponimento di screening [8] e check sanitari in soggetti asintomatici[9].

Nel 2021 era attesa anche mortalità in diminuzione, però, per almeno sei motivi, oltre all'effetto delle vaccinazioni:

1. I più anziani e fragili ci hanno lasciato nel 2020 (eccesso di 100.500 morti vs media 2015-19)[10]. Ciò configura il cosiddetto *harvesting*, con atteso calo compensatorio della mortalità nel 2021
2. I 5,7 milioni di guariti ufficiali da Covid (più almeno altrettanti pauci-/asintomatici non confermati, che avevano superato l'infezione nel 2020-'21), con sviluppo di un'immunità robusta e duratura[11], quanto meno rispetto a varianti precedenti la Omicron
3. Si sono evitati gli errori organizzativi enormi del 2020 (affollamento di ospedali, mancanza di dispositivi di protezione, infetti scaricati da ospedali sovraffollati in case di riposo...)
4. Migliori conoscenze su trasmissione del virus e misure protettive non farmacologiche
5. Terapie migliori per casi gravi e critici
6. Variante Omicron molto più mite (rispetto a Delta: metà ricoveri, e più brevi; 5-10 volte minor letalità).

Calcolato l'insieme di questi effetti sulla mortalità, la differenza netta può essere attribuita ai vaccini. In realtà l'effetto dei vaccini sulla mortalità pare sovrastimato, dato che la mortalità da Covid/100.000 abitanti non mostra in Italia nessuna correlazione ($R^2 = 0,0\%$) con la percentuale di popolazione vaccinata nelle diverse regioni italiane[12].

I cultori della Medicina basata sulle Prove (EBM) dovevano forse aspettarsi un effetto sulla mortalità diverso da quelli dati per scontati, in base ai confronti più validi avvenuti nei due grandi studi **randomizzati** (RCT) registrativi su adulti dei vaccini Pfizer e Moderna (NB: si ricorda che, con modifica dei protocolli originari, il doppio cieco è stato incredibilmente interrotto a circa 3 mesi e gran parte dei gruppi di controllo ha ricevuto i vaccini...).

Regione \ripartizione	gennaio	febr.	marzo	aprile	maggio	giugno	luglio	agosto	settem.	ottobre	novemb	dicemb.	totale a. 2021	tot. a. 2020	2020 - 2021
Piemonte	5.836	4.557	5.773	5.345	4.341	3.962	4.191	4.229	4.079	4.505	4.577	5.288	56.683	66.054	9.371
Valle d'Aosta	151	128	135	164	121	92	100	117	123	126	124	152	1.533	1.849	316
Lombardia	11.081	8.827	11.110	9.753	8.618	7.777	7.982	8.200	7.752	8.514	8.660	10.163	108.437	136.249	27.812
Bolzano	505	530	458	380	379	379	363	384	365	382	437	491	5.053	5.458	405
Trento	712	487	530	482	363	416	391	369	381	436	403	532	5.502	6.626	1.124
Veneto	6.697	4.447	4.908	4.528	4.016	3.846	3.893	3.914	3.975	4.313	4.392	5.159	54.088	57.836	3.748
Friuli-Vene-zia Giulia	2.200	1.512	1.807	1.504	1.146	1.111	1.169	1.107	1.127	1.267	1.338	1.642	16.930	16.617	-313
Liguria	2.446	1.957	1.988	2.014	1.764	1.691	1.775	1.756	1.645	1.741	1.786	2.136	22.699	25.827	3.128
Emilia-Romagna	6.141	4.781	5.482	4.711	4.207	4.036	4.059	4.195	4.099	4.441	4.340	5.117	55.609	59.665	4.056
Toscana	4.530	3.846	4.565	4.385	3.777	3.553	3.544	3.945	3.642	3.853	3.749	4.365	47.754	48.135	381
Umbria	1.155	1.102	1.123	977	863	825	953	923	860	893	880	1.027	11.581	11.131	-450
Marche	2.089	1.730	2.023	1.741	1.501	1.463	1.588	1.671	1.360	1.489	1.469	1.786	19.910	20.123	213
Lazio	6.896	5.346	5.941	5.787	5.004	4.765	4.909	5.094	4.572	4.875	4.936	5.654	63.779	62.161	-1.618
Abruzzo	1.717	1.460	1.660	1.400	1.249	1.267	1.308	1.327	1.219	1.304	1.318	1.428	16.657	16.296	-361
Molise	483	398	479	381	327	324	346	357	331	326	307	406	4.465	4.127	-338
Campania	5.982	5.248	6.182	5.799	4.976	4.630	4.619	5.000	4.407	4.607	4.673	5.625	61.748	59.425	-2.323
Puglia	4.770	4.067	4.728	4.651	3.727	3.533	3.770	3.978	3.445	3.229	3.280	4.012	47.190	44.650	-2.540
Basilicata	692	581	647	622	556	555	575	561	512	517	572	618	7.008	6.839	-169
Calabria	2.144	1.867	2.138	2.035	1.794	1.851	1.867	2.085	1.710	1.813	1.663	2.144	23.111	21.331	-1.780
Sicilia	6.365	4.974	5.270	5.186	4.664	4.722	4.756	5.785	4.431	4.370	4.454	5.536	60.513	56.753	-3.760
Sardegna	1.958	1.544	1.560	1.589	1.409	1.403	1.510	1.597	1.421	1.462	1.512	1.820	18.785	18.994	209
Nord	35.769	27.226	32.191	28.881	24.955	23.310	23.923	24.271	23.546	25.725	26.057	30.680	326.534	376.181	49.647
Centro	14.670	12.024	13.652	12.890	11.145	10.606	10.994	11.633	10.434	11.110	11.034	12.832	143.024	141.550	-1.474
Mezzogiorno	24.111	20.139	22.664	21.663	18.702	18.285	18.751	20.690	17.476	17.628	17.779	21.589	239.477	228.415	-11.062
Italia	74.550	59.389	68.507	63.434	54.802	52.201	53.668	56.594	51.456	54.463	54.870	65.101	709.035	746.146	37.111
Senza Reg. Lombardia													600.598	609.897	9.299

Tabella 2. - Decessi totali nel 2021, per regioni e per mese. (Elaborazione A. Donzelli su dati ISTAT)

L'informazione essenziale sul totale dei morti dopo circa 6 mesi dall'inizio dei RCT è nei materiali supplementari del RCT di Moderna[13]: 16 morti nel braccio vaccino e 16 in quello placebo. Per il RCT di Pfizer l'informazione è stata in seguito fornita dal produttore alla Food and Drug Administration[14], che riporta **21 morti nel braccio con vaccino e 17 in quello assegnato al placebo** in origine. La differenza non è significativa, ma la tendenza è a svantaggio dei vaccinati, e **non consente in alcun modo di affermare che questi vaccini abbiano prove da studi di alta validità di ridurre la mortalità** in popolazioni simili a quelle randomizzate.

Infine va osservato che la credibilità di risultati non favorevoli ai produttori è per paradosso molto

alta in questi RCT, che presentano entrambi le quattro caratteristiche associate in ricerche metaepidemiologiche con esagerazione dei benefici e sottorappresentazione degli effetti avversi[15]: sponsor commerciale, legami finanziari con il produttore del farmaco in studio da parte dei principali ricercatori, doppio cieco poco chiaro, troncamento rispetto a quanto stabilito nel protocollo originario.

A cura di Alberto Donzelli

- 1 Per quanto tempo i vaccini anti-Covid19 prevengono l'infezione: tanto, poco, o...?
- 2 [COVID-19 vaccine weekly surveillance reports \(weeks 39 to 12, 2021 to 2022\) - GOV.UK \(www.gov.uk\)](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1029606/Vaccine-surveillance-report-week-43.pdf)
- 3 https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1029606/Vaccine-surveillance-report-week-43.pdf (Table 5)
- 4 <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2200674?articleTools=true>
- 5 [Effectiveness of mRNA vaccines and waning of protection against SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 during predominant circulation of the delta variant in Italy: retrospective cohort study \(panoramasanita.it\)](https://www.panoramasanita.it/it/aggiornamenti/efficacia-vaccini-anti-covid-19-durante-circolazione-delta)
- 6 <https://www.dropbox.com/s/wt7x6dr7ylkagq8/risposta%20A.%20Donzelli%20per%20A.%20Bacchelli.docx?dl=0&fbclid=IwAR2Z0mmOzbDrK-YFG2KDutdH3uleHKdz7hSuvDoGG1tpls3yHztjk4D02Gs>
- 7 [Draghi: grazie italiani, con i vaccini 80mila morti in meno | Video Sky](https://www.youtube.com/watch?v=...)
- 8 [Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials | International Journal of Epidemiology | Oxford Academic \(oup.com\)](https://www.oup.com/academic/view/doi/full/10.1093/ije/dyaa001)
- 9 [General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease - Krogsbøll, LT - 2019 | Cochrane Library](https://www.cochrane.org/CD013422)
- 10 [IMPATTO DELL'EPIDEMIA COVID-19 SULLA MORTALITÀ TOTALE DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE ANNI 2020-2021 E GENNAIO 2022 II - Cerca \(bing.com\)](https://www.bing.com/search?q=IMPATTO+DELL'EPIDEMIA+COVID-19+SULLA+MORTALIT%C3%A0+TOTALE+DELLA+POPOLAZIONE+RESIDENTE+ANNI+2020-2021+E+GENNAIO+2022+II)
- 11 [CDC Statement on MMWR: COVID-19 Cases and Hospitalizations by COVID-19 Vaccination Status and Previous COVID-19 Diagnosis — California and New York, May–November 2021 | CDC Online Newsroom | CDC](https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s051121-covid-19-vaccination.html)
- 12 [STAT SALUTE](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2113017)
- 13 [nejmoa2113017_appendix.pdf](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2113017)
- 14 [November 8, 2021 Summary Basis for Regulatory Action - Comirnaty \(fda.gov\)](https://www.fda.gov/oc/2021/11/08-covid-19-vaccine-approval) (v. pag. 23, 2° capoverso)
- 15 Donzelli A, et al. Can we trust trials with such features? Epidemiol Prev 2021; 46 (1), gennaio-febbraio 2022.

Screening “aggressivo” per i tumori del polmone?

Un articolo recente descrive in modo molto preciso gli effetti dello screening per il tumore del polmone in una popolazione (donne di Taiwan) che ha un rischio molto basso di ammalarsi.[1] Penso che l'articolo sia interessante per diversi aspetti:

- fornisce dati per un periodo di tempo piuttosto lungo: dal 2004 al 2018, dimostrando un aumento di 6 volte dell'incidenza dei tumori del polmone, aumento che è però dovuto solo all'aumento delle forme iniziali;
- dimostra che in 14 anni non c'è stata nessuna riduzione dell'incidenza di forme avanzate e che quindi l'aumento dell'incidenza è dovuto verosimilmente a un fenomeno di sovra-diagnosi di forme a comportamento indolente;
- dimostra che, mentre la mortalità è rimasta costante, la sopravvivenza sembra notevolmente aumentata (una forma di fenomeno di Will Rogers, si veda il riquadro);
- mette in risalto che questi dati danno l'impressione che lo screening sia molto efficace proprio in chi ne ottiene meno beneficio;
- suggerisce che, una volta che lo screening in una categoria non a rischio prende piede, è molto difficile poi tornare indietro;

- mette in risalto come negli stessi anni a Taiwan ci sia stata una riduzione del fumo di sigaretta (sia nelle donne che negli uomini) e dell'uso di combustibili fossili per cucina e riscaldamento e quindi un miglioramento della qualità dell'aria;
- fornisce dati sull'aumento del numero di apparecchiature per la TAC disponibili nel paese negli ultimi anni;
- ipotizza che gli ospedali che offrono lo screening a prezzi vantaggiosi (o gratis) verosimilmente avranno un guadagno successivo.

Come indicato già nel titolo, il problema sembra essere legato prevalentemente alla "promozione" dello screening: ma io non esiterei a definirla "pubblicità", visto che tra l'altro le tecniche di promozione sembrano essere uguali a quelle di qualsiasi campagna pubblicitaria per prodotti "di consumo".

Vediamo adesso in modo più preciso i vari punti, tenendo presente che le donne di Taiwan sono una popolazione a basso rischio di tumore del polmone. Alla base di queste osservazioni c'è il fatto che la popolazione femminile di Taiwan è in grandissima parte non-fumatrice (già dal 1980 meno del 5% delle donne fumano). Inoltre, in questi ultimi anni, c'è stata una riduzione nell'uso di legno e carbone per cucinare e riscaldare, e quindi un miglioramento della qualità dell'aria e una riduzione anche dell'esposizione al fumo passivo, considerando che anche nei maschi la prevalenza dei fumatori si è ridotta dal 60% al 25%. Insomma una serie di fattori che spiegherebbero una riduzione dell'incidenza di tumori del polmone nelle donne, non certo un aumento. Anche in Italia c'è stato un fenomeno in parte simile: la riduzione della prevalenza di fumatori tra gli uomini (da 55% a 28% tra il 1970 e il 2011), ma purtroppo, diversamente da Taiwan, c'è stato un incremento tra la popolazione femminile (da 12% a circa 17%).[2]

E invece, tra il 2004 e il 2018, a Taiwan nelle donne l'incidenza dei tumori del polmone in stadio iniziale risulta aumentata di 6 volte (da 2.3 a 14.4 per 100.000) mentre l'incidenza degli stadi avanzati è costante intorno a 19/100.000 (incidenza sostanzialmente uguale a quella italiana). Il riscontro di un aumento così notevole di casi in stadio iniziale senza nessuna riduzione (nell'arco di 15 anni) delle diagnosi di malattia in stadio avanzato, insieme alla "*evidenza epidemiologica dell'aumento dell'incidenza mentre la mortalità rimane stabile*" e al fatto che "*i tumori del polmone sono identificati con frequenza analoga nei fumatori e nei non fumatori ... suggerisce una sovra-diagnosi*".

Probabilmente non sono l'unico che si aspetta che, se la sopravvivenza per una determinata malattia aumenta, vuol dire che la mortalità si riduce. E invece a quanto pare non è sempre così! Infatti, a Taiwan, nelle donne la mortalità per cancro del polmone è rimasta stabile, nonostante la sopravvivenza a 5 anni sia più che raddoppiata (da 18% nel 2004 a 40% nel 2013). Questo strano fenomeno è verosimilmente dovuto all'inclusione tra i tumori del polmone anche di forme che in realtà non avrebbero avuto rilevanza clinica, quindi di nuovo ci troviamo davanti a una forma di sovra-diagnosi. In effetti, guardando la figura 4A e 4B dell'articolo, si nota che l'incidenza dei tumori in stadio avanzato è rimasta stabile e che è praticamente uguale alla mortalità (come c'è da aspettarsi quando la sopravvivenza per una patologia è di circa un anno, cosa che avviene per il tumore del polmone in stadio avanzato). "*Taiwan ha raggiunto quello che è probabilmente il più alto tasso di sopravvivenza del cancro del polmone nel mondo*". Questo però è dovuto a quello che gli autori definiscono "*il rischio di ricevere una diagnosi piuttosto che il rischio di morire di quella*

Fenomeno di Will Rogers

Will Rogers era un attore comico celebre negli Anni '30 che fece una battuta ingenerosa verso la California, che restò famosa per un suo aspetto matematico. La storia è [qui](#).

Nel nostro contesto il fenomeno si riferisce a questo: modificando i criteri di definizione di una malattia, cambia la data della diagnosi, quindi la durata della "vita con malattia", e anche la frazione di ammalati con i diversi esiti (curati, guariti, morti per la malattia) Senza screening era così: *diagnosi certa all'esordio clinico; prognosi cattiva, sopravvivenza breve*.

Collo screening è così: *diagnosi tomografica preclinica, prognosi meno certa, sopravvivenza prolungata* (dalla data della diagnosi, all'esordio clinico + da esordio a fine);

ma esordio e exitus potrebbero farsi attendere "per tutta la vita" (se la condizione osservata non evolve al peggio), prolungando la sopravvivenza media (che decorre dalla diagnosi) sia nei deceduti che nei "guariti", con apparente -ma ingannevole- miglioramento prognostico.

malattia”.

Un altro aspetto interessante di questo articolo è l’analisi del modo in cui lo screening per il tumore del polmone viene promosso (o meglio, pubblicizzato), ricorrendo a immagini in cui si vedono giovani donne che si sottopongono alla TAC e soprattutto diffondendo la storia (vera, sia chiaro) di celebrità del mondo dello spettacolo che raccontano come siano state “salvate” dal cancro del polmone diagnosticato precocemente grazie a una TAC.

La riduzione del fumo di sigaretta, e quindi dei tumori causati da questo fattore, fa sì che aumenti la percentuale di tumori del polmone in non fumatori, e quindi porta a suggerire di eseguire lo screening anche nei non fumatori. D’altra parte, dati come quelli descritti in questo articolo ed esaminati in modo non adeguato danno l’impressione che lo screening porti a un aumento della sopravvivenza, spingendo ancora di più verso lo screening nelle persone a basso rischio. E, come osservano gli autori, “una volta che siano stati stabiliti dei criteri di screening espansivi è spesso difficile restringerli e tornare indietro”.

Nessuno metterebbe in discussione i sillogismi della tabella, che secondo me sono identici a dire “l’attrice X è bella e usa il sapone Y, quindi se io uso il sapone Y divento bella”. Sia chiaro che c’è poco da essere maschilisti perché anche i maschi ci cascano come polli quando si tratta di profumi o di automobili o altri prodotti commerciali.

Sillogismo espresso	Sillogismo implicito
il cancro del polmone in fase iniziale è guaribile	il cancro del polmone in fase avanzata è mortale
la TAC di screening fatta dall’attrice X ha identificato il cancro del polmone in fase iniziale quando era guaribile	se l’attrice X non avesse fatto la TAC di screening il cancro del polmone sarebbe stato diagnosticato in fase avanzata e lei sarebbe morta
la TAC di screening rende guaribile il cancro al polmone	se è successo a lei che è una giovane donna succederebbe anche a me (giovane donna)
	→ quindi corro a fare la TAC

E neanche quest’altro:

- la TAC di **screening** è **utile** perché aumenta la sopravvivenza del tumore del polmone
- la TAC di **screening** trova dei tumori del polmone tra molti **non fumatori**
- la TAC di **screening** è **utile** anche tra i **non fumatori**.

Anche a Taiwan lo screening per i tumori del polmone non è a carico del SSN, ma ci sono diversi ospedali che offrono la TAC a prezzi molto competitivi o addirittura gratuitamente. Gli autori osservano come sia verosimile che questi ospedali realizzino poi un guadagno “a valle” con gli esami necessari dopo l’identificazione di un nodulo sospetto e soprattutto con l’intervento di asportazione. Anche in Italia ci sono ospedali (privati convenzionati) che “offrono” lo screening per il cancro del polmone gratuitamente (in genere, dobbiamo sottolinearlo, per soggetti a rischio, per esempio forti fumatori) ed è verosimile che guadagnino poi con il rimborso degli accertamenti e dell’intervento. Per trovare questo tipo di offerta basta andare su qualsiasi motore di ricerca e cercare “screening tumore polmone gratis”: il mio motore di ricerca (che è molto diffuso) ha trovato circa 208.000 risultati. È interessante poi vedere come a Taiwan è aumentato negli ultimi anni il numero di apparecchi per TAC: succederà anche da noi?

Cosa succede in Italia? Il quadro epidemiologico del tumore del polmone in Italia è fortemente caratterizzato per genere. Negli uomini si osserva, già dagli anni ‘90, una decisa riduzione sia della mortalità che dell’incidenza di nuovi casi. Nelle donne, i livelli di mortalità e incidenza per tumore del polmone sono ancora di molto inferiori rispetto a quelli riscontrati negli uomini, ma tendenzialmente in aumento costante negli ultimi 30 anni. Nel 2015, si stima un tasso di incidenza di 56 per 100 mila negli uomini contro circa 20 per 100 mila nelle donne (la mortalità è sostanzialmente sovrapponibile all’incidenza). Insomma, mi spiace essermi dilungato, ma ho l’impressione che

questo articolo meriti attenzione non solo per i dati, ma anche per il modo in cui sono analizzati: ed è interessante vedere come molti aspetti siano rilevanti anche nel nostro Paese.

A cura di Giovanni Codacci Pisanelli

1. Gao W et al. Association of computed tomographic screening promotion with lung cancer overdiagnosis among Asian women. JAMA Intern Med Published online January 18, 2022 doi:10.1001/jamainternmed.2021.7769

2. <https://www.epicentro.iss.it/fumo/NoTab2012Tumore>

Nuova Zelanda smoke-free

Gabriele Cerini, 28 Febbraio 2022

Il 9 dicembre la Nuova Zelanda ha annunciato che metterà al bando il fumo di sigarette per la prossima generazione: coloro, infatti, che attualmente hanno meno di 14 anni non saranno mai più legalmente in grado di acquistare tabacco.

Continua a leggere: <https://www.saluteinternazionale.info/2022/02/nuova-zelanda-smoke-free/>