

# NO GRAZIE

## Lettera di informazione non periodica

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

### Lettera n. 110 – Gennaio 2023

#### Politiche sui conflitti di interessi nelle scuole di medicina

Alcuni anni fa, assieme ad alcuni studenti del SISM (Segretariato Italiano Studenti Medicina), abbiamo sviluppato un progetto con l'obiettivo di analizzare le politiche sui conflitti di interessi (Cdi) delle facoltà di scienze mediche italiane e dei relativi ospedali di insegnamento. Siamo riusciti a raccogliere tutta la documentazione necessaria e ad assegnare a ogni università un primo punteggio, da ridiscutere assieme prima di attribuirlo in via definitiva. A questo punto il progetto di ricerca si è arenato ed è finito nel dimenticatoio, per ragioni mai chiarite.

*Segue a pag. 2*

Indice	
<b>Politiche sui conflitti di interessi nelle scuole di medicina</b>	<b>1</b>
<b>Le porte girevoli tra il settore pubblico e quello privato</b>	<b>2</b>
<b>Nuove strategie per vendere oppiacei a donne e minori negli USA</b>	<b>3</b>
<b>La crisi degli oppiacei ha evidenziato la crisi delle istituzioni: il piano d'azione della Stanford-Lancet Commission</b>	<b>6</b>
<b>Le strategie della Coca Cola in Estremo Oriente</b>	<b>7</b>
<b>Vaccinazioni anti-COVID-19 annuali "come per l'influenza? I perché di un doppio No</b>	<b>8</b>
<b>Consigli di lettura</b>	<b>11</b>



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.

## Politiche sui conflitti di interessi nelle scuole di medicina

*Segue da pag. 1*

Peccato, perché nel frattempo, in altri paesi, gruppi equivalenti al SISM e a NoGrazie avevano già concluso o stavano per concludere progetti simili, con l'obiettivo di fare pressione sulle università perché sviluppassero rigorose politiche sui Cdl o rafforzassero quelle esistenti. Una [revisione sistematica](#), prima autrice la nostra Alice Fabbri, ha analizzato 22 studi sull'argomento, tutti in paesi ad alto reddito (17 dal Nord America, i restanti da Europa e Australia), pubblicati tra il 2000 e il 2020. In 20 di questi studi si riporta la prevalenza di politiche sui Cdl: dal 5% al 100%, con una mediana di 85%. Il punteggio riguardante la robustezza di queste politiche, calcolato con diversi strumenti, varia tra 2% e 73% (mediana 30%). Un punteggio basso indica una politica debole. Le politiche delle università e degli ospedali di insegnamento del Nord America sembrano in generale più robuste di quelle delle corrispondenti istituzioni Europee. Nessuno degli studi inseriti nella revisione sistematica mostra un'associazione tra le politiche sui Cdl e la produzione scientifica o la qualità della didattica. La conclusione degli autori è che esiste una grande variabilità tra scuole di scienze mediche per quanto riguarda le politiche sui Cdl, e che il contenuto di queste politiche è molto variabile e ancora non in grado, nella maggioranza dei casi, di prevenire e controllare i Cdl.

Per tornare al nostro progetto interrotto, l'analisi della documentazione relativa a circa 40 facoltà di scienze mediche, e relativi ospedali di insegnamento, e i punteggi preliminari, ricavati con uno strumento simile a quello usato in Canada, sembra indirizzare i risultati verso quelli peggiori riportati dalla revisione sistematica: bassa prevalenza di politiche sui Cdl e apparente debolezza delle stesse. Bisognerebbe concludere il progetto e pubblicare i risultati, ma, soprattutto, bisognerebbe fare pressione affinché tutte le scuole di scienze mediche e relativi ospedali di insegnamento adottassero e attuassero politiche rigorose per la prevenzione e il controllo dei Cdl.

## Le porte girevoli tra il settore pubblico e quello privato

*Revolving doors between the public and private sectors: conflict of interest. Prescrire International 2023;32(244):3 <https://english.prescrire.org/en/81/168/66052/0/NewsDetails.aspx>*

Come negli Stati Uniti, anche in Europa succede che alti funzionari pubblici del settore sanitario vadano a occupare posizioni nel settore privato, e viceversa. Questo fenomeno è conosciuto come "porte girevoli". L'offuscamento dei ruoli e i conflitti di interessi che questa situazione genera sono dannosi per il pubblico interesse. Tra i numerosi esempi di questo tipo uno, forse noto, ha riguardato il direttore dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) che, lasciato l'incarico che aveva ricoperto dal 2001 al 2010, a distanza di un mese è entrato nel consiglio di amministrazione di una società che svolge attività di lobbying per conto delle aziende farmaceutiche. Sulla sua pagina LinkedIn, a partire dalla metà del 2022, descrive questa situazione come perfettamente naturale: "Sulla base della mia vasta esperienza e conoscenza della regolamentazione, dell'approvazione, dell'accesso al mercato di farmaci e dispositivi medici, e della capacità di gestione, strategia e leadership, attualmente sono consulente nel settore farmaceutico per lo sviluppo di farmaci, con particolare attenzione alla regolamentazione e all'accesso al mercato".[1]

Nella primavera del 2022, il Difensore Civico Europeo ha pubblicato il resoconto di un'indagine che riguarda 100 casi, avvenuti tra il 2019 e il 2021, in cui membri del personale pubblico di un'istituzione europea si sono trasferiti nel settore privato.[2] Secondo le sue conclusioni, la Commissione Europea è stata troppo negligente nella gestione di queste situazioni: "Il movimento dei regolatori nei settori che precedentemente regolavano è diventato una questione problematica a Bruxelles, che non è pienamente riflessa nel modo in cui l'amministrazione dell'UE affronta la questione. (...) C'è la tendenza a sottovalutare l'effetto corrosivo dei funzionari che portano le loro conoscenze e le loro reti verso il settore privato". Il Difensore Civico Europeo ha proposto diverse strategie per migliorare la situazione, tra cui il divieto temporaneo per gli ex membri del personale

pubblico di accettare posti di lavoro se le restrizioni non sono sufficienti a evitare l'offuscamento dei ruoli e i conflitti di interessi.

L'offuscamento dei ruoli ha raggiunto livelli senza precedenti con la società di consulenza McKinsey, che da un lato forniva consulenza alla Food and Drug Administration (FDA) statunitense, dall'altro forniva consulenza ai produttori di oppioidi, in particolare sul modo in cui era possibile eludere ... le normative della FDA.[3] L'azienda vantava con i suoi clienti del settore privato una profonda conoscenza dei piani e del personale della FDA, congratulandosi con sé stessa per aver influenzato un discorso dell'allora commissario della FDA (3). In retrospettiva, a seguito dello scandalo sulla promozione degli oppioidi negli Stati Uniti, McKinsey ha riconosciuto che il suo lavoro per i produttori di oppioidi, "sebbene lecito, non è stato all'altezza degli elevati standard che ci siamo prefissati" (3). La crisi della prescrizione degli oppioidi ha portato, tra il 1999 e il 2019, a 250.000 morti per overdose negli Stati Uniti.[4]

In pratica, chi trae profitto dalle porte girevoli o offre servizi di consulenza, sembra avere difficoltà a riconoscere che un tale comportamento potrebbe essere percepito come errato. Non sono solo i ruoli a essere confusi, ma anche le menti.

*Traduzione di Luca Iaboli*

1. Thomas Lönngren LinkedIn accessed 23 June 2022:2
2. European Union Ombudsman. EU administration at critical point in treatment of "revolving doors". Press release 18 May 2022
3. Dyer O. Top consulting firm hid opioid conflicts of interest from the FDA, says congressional report. BMJ 2022;377:o1024
4. Prescrire Editorial Staff. Consultants on anything and everything. Prescrire Int 2021;30(231):277

## **Nuove strategie per vendere oppiacei a donne e minori negli USA**

Tre ricercatori dell'Università della California hanno analizzato tutti i documenti interni delle aziende farmaceutiche coinvolte nel processo Stato dell'Oklahoma vs Purdue Pharma et al., rilasciati a vario titolo dal 1999 al 2017.[1] L'analisi ha coinvolto i maggiori produttori di oppiacei: oltre a Purdue, Janssen, Ortho-McNeil, Teva (Actavis), Janus e Cephalon. L'indagine si è focalizzata su un particolare target, donne e minori, analizzando le modalità di marketing indiretto e le campagne promozionali senza marchio dichiarato.

Come è stato ricordato nella Lettera 89 (febbraio 2021), gli Stati Uniti hanno dovuto fronteggiare una vera e propria epidemia, 841.000 morti per overdose dal 1999, per il 70% causata da oppiacei, in 1/4 dei casi per un loro impiego scorretto nella terapia del dolore.[2] Il 67% delle prescrizioni ha riguardato le donne, con immaginabili conseguenze negative per le gravide, compresa la sindrome da astinenza neonatale (NAS), aumentata di cinque volte dal 2004 al 2014. Oltre le donne, anche gli adolescenti compaiono nelle classifiche di uso scorretto di questi farmaci, soprattutto nel caso di abuso in famiglia. L'ospedalizzazione pediatrica per avvelenamento da oppiacei è raddoppiata dal 1997 al 2012, e la mortalità triplicata (1999-2016). L'uso scorretto di tali sostanze è generalmente conseguenza di una ricetta medica. In una ricerca condotta nel Tennessee dal 1999 al 2014, su ragazzi dai 2 ai 17 anni, risultava che il 15% aveva avuto almeno una prescrizione medica all'anno.

In base a questo bollettino di guerra, nel giugno 2017 lo stato dell'Oklahoma ha intrapreso un'azione legale contro Johnson&Johnson, Purdue Pharma e altre 11 aziende farmaceutiche. Le motivazioni erano la sovrastima di efficacia e sottostima di effetti avversi che avevano caratterizzato le campagne di marketing e l'incoraggiamento rivolto ai medici per un uso più esteso di oppiacei anche in pazienti con sintomi iniziali di dipendenza. Nel 2019 le aziende sunnominated furono multate per 465milioni di dollari, unitamente ad altre ammende per 355 milioni. Il verdetto della corte si riferiva in particolare alle campagne promozionali cosiddette *unbranded*, senza

marchio dichiarato, e alla pubblicità diretta al consumatore, in cui si suggeriva di consultare il medico, senza indicazione dei farmaci da richiedere, ma con velata allusione agli oppiacei. La FDA, competente nel giudicare i contenuti del messaggio pubblicitario di un farmaco, deve vigilare sull'equilibrio delle informazioni fra effetti positivi e negativi. Non è competente invece nel caso di campagne *unbranded*, e non può intervenire in alcun modo.

Esiste ampia letteratura sul fatto che BigTobacco e BigSugar abbiano intrapreso più di una campagna pubblicitaria fuorviante verso soggetti vulnerabili, incluse donne e bambini. Campagne definite 'predatorie', dove il prodotto è rappresentato in forma ingannevole, ammantato di slogan emozionali, talora nell'occasione di un evento sportivo sponsorizzato. Esiste anche letteratura sul marketing di oppiacei che ha dimostrato l'influenza esercitata sui medici perché aumentino l'attività prescrittiva. Ma la ricerca in questione mette in luce un aspetto nuovo e inquietante, la pubblicità diretta verso donne (gravide comprese) e minori (bambini e adolescenti).

Dal 2005, tutti i documenti interni di aziende farmaceutiche operanti negli USA e oggetto di azioni processuali sono postati in un archivio digitale ad accesso pubblico presso l'Università della California (DIDA, Drug Industry Document Archive).[3] A tutto il 2020, i documenti riguardanti lo stato dell'Oklahoma erano oltre 62mila riferiti a 13 aziende farmaceutiche, Actavis in particolare (leader nel settore oppiacei in questo stato), ma anche Purdue e Johnson&Johnson (produttore del 60% dei principi attivi per tutto l'ossicodone commercializzato negli USA). Da questa mole di file gli autori hanno selezionato 503 documenti ritenuti più probanti e li hanno analizzati con parole chiave quali 'adolescenti', 'scuola', 'gravidanza', 'fibromialgia'. Si sono serviti anche di Wayback Machine, il sito internet che raccoglie tutte le pagine cancellate dalla rete, di Dollars for Docs di ProPublica (più volte nominata nelle nostre Lettere periodiche) e di Open Secrets, organizzazione che indaga sui flussi di danaro nella politica americana in generale.

### **Bambini e adolescenti**

Nel 2003, Janssen sottoponeva a FDA la richiesta di registrazione per un cerotto di fentanyl a uso pediatrico, nell'ambito della campagna per ottenere l'esclusività sul sintomo dolore. Nel 2011, la stessa ditta organizzava un meeting con un gruppo di professionisti per creare una vera e propria coalizione contro il dolore (Pain Coalition). Anche in questo caso il target erano i giovani, fin dalle scuole elementari per "de-stigmatizzare il dolore e abituarsi ad ascoltare il messaggio che lancia al nostro corpo". Così si legge in una slide preparata per gli insegnanti della scuola primaria. Si illustrano le problematiche connesse al dolore, sintomo purtroppo poco considerato e trattato. A causa della paura della dipendenza, rimane spesso un problema irrisolto. Un secondo meeting nel 2012 aveva lo scopo di creare un team per improntare le strategie da adottare verso il grande pubblico, allo scopo di enfatizzare il problema del dolore nei pazienti più giovani durante le attività sportive in generale.

Uno dei leader più attivi nel team Janssen per le pubbliche relazioni, Bob Twillman, aveva creato un 'Pain Care Forum' (PCF) per convincere il CDC (Centro Controllo Malattie, Atlanta) ad approvare un protocollo d'uso degli oppiacei nel dolore non neoplastico. Il PCF aveva aggregato allo scopo una sessantina di aziende interessate al settore oppiacei, tra cui Pfizer e Allergan, oltre ad associazioni scientifiche importanti come la American Pain Foundation (APF) e l'American Pharmacists Association. Da un'e-mail interna del vice presidente di Purdue Pharma, si legge che il PCF "ha le carte in regola per trattare con il Congresso". Nel 2006, APF e PCF presentavano al Congresso USA una relazione per chiedere di trattare meglio il dolore nei giovani, che nel 20% dei casi consiste in un dolore cronico. Le stesse due organizzazioni si facevano interpreti del problema del dolore giovanile presso Research!America, un'importante organizzazione che sostiene la ricerca scientifica. Da e-mail interne di Purdue Pharma si legge che il proprietario, John Sackler, riconosceva l'attivo supporto di Research!America, non solo economico ma anche promozionale, attraverso un premio nazionale conferito fino al 2018 con la denominazione di Sackler award.

### *Unbranded campaigns*

Le aziende produttrici di oppiacei avevano architettato campagne pubblicitarie senza nominare farmaci, rivolte agli adolescenti. Nel 2007, Janssen inaugurava la ‘Non-Branded Promotions’ per “creare credibilità, sviluppare aspettative e ridurre problematiche legali”. Ancora Janssen nel 2008 intraprendeva un’iniziativa per rendere maggiormente consapevoli i medici che il dolore acuto è sotto-trattato e invitarli a terapie più aggressive sia nel numero di prescrizioni che nei dosaggi. La campagna si focalizzava anche sul problema della dipendenza, da reinterpretare nel caso di dolore post-operatorio e post-trauma nei pazienti più giovani. Sempre Janssen intraprendeva nello stesso anno una campagna di sensibilizzazione del NASN, l’associazione degli infermieri scolastici, sui problemi dell’abuso di prescrizione di sostanze stupefacenti nei giovani (sic!). La campagna, chiamata ‘Smart Moves, Smart Choices (mosse intelligenti, scelte intelligenti), si proponeva di promuovere il farmaco Nucynta (oppioide sintetico) nel controllo del dolore, attraverso un progetto educativo per medici e pazienti. Il lancio era avvenuto tramite un sito web che dal 2010 al 2018 era in partenariato con la NASN stessa.

Nel 2011, Janssen e ACPA (American Chronic Pain Association) lanciavano una campagna chiamata “Growing Pains” (dolori in crescita) per spiegare il grave problema del dolore in bambini e adolescenti. Questi ultimi erano invitati a diventare membri dell’associazione sin dai 13 anni, incoraggiandoli a cercare sempre e in ogni caso un rimedio al proprio dolore. Il sito web includeva una pagina dedicata ai professionisti, che erano invitati a gestire in ogni caso il dolore, migliorando così la loro qualità di vita attraverso la riduzione della sofferenza altrui. Il sito web Growing Pains è stato chiuso nel 2021.

### **Donne**

Sin dal 2001, Johnson&Johnson enfatizzava che le donne erano uno dei target più importanti delle sue campagne promozionali. Nel 2006, il PCF si rivolgeva ad alcuni politici sostenendo che le donne ricevevano in genere un trattamento del dolore meno aggressivo dei maschi, quando invece si percepiva chiaramente la loro domanda. Il dolore cronico è decisamente appannaggio del genere femminile, si sosteneva; basti pensare all’algodistrofia, un caso di dolore cronico prevalente nelle donne. Attraverso i media, PCF faceva conoscere narrazioni tragiche di donne affette da questa sindrome, donne con la vita distrutta, fino a un caso di suicidio. Nel PCF si denunciavano milioni di casi, nonostante l’algodistrofia sia una sindrome relativamente rara e non certo rappresentativa del dolore cronico.

In un altro caso si metteva in evidenza una lettera indirizzata al Washington Post, dove si poneva il problema delle sofferenze durante il parto. Un medico scriveva di aver somministrato ossicodone alla nuora incinta, senza che il neonato avesse avuto alcun problema di astinenza. All’epoca, invece (2006), il rischio di NAS era ben noto. Si scoprì poi che il medico autore della lettera era stato consulente per Cephalon e Johnson&Johnson fino al 2011. Un altro articolo sponsorizzato era apparso sul New York Times con il titolo “Quando arriva un dolore severo”. Si lamentavano le esagerate precauzioni dei medici e la loro riluttanza nel prescrivere oppiacei. In caso di dolore non neoplastico, era scritto, i pazienti dovevano poter pretendere trattamenti più adeguati.

### *Unbranded campaigns*

Migliorare la vita con gli oppiacei era una campagna del 2007 per la conoscenza della fibromialgia, intrapresa da APF, e sostenuta da Pfizer con 10mila dollari. Si invitavano le pazienti stesse a richiedere un trattamento più appropriato per questa affezione. Erano impiegate allo scopo tattiche innovative per raggiungere il pubblico femminile nei luoghi naturali di incontro, come marketing a domicilio (Tupperware), gruppi di giardinaggio, o con invio di mail personalizzate e messaggi attraverso gruppi di sostegno. Strategia simile era adottata da Janssen nel 2012 per sostenere Nucynta con lo slogan “le donne provano dolore, ciò che ogni donna dovrebbe sapere”. Dallo studio emergeva che le campagne senza marchio hanno la capacità di aggirare il controllo FDA,

mentre la pubblicità diretta, soprattutto a un pubblico maggiormente influenzabile, donne e bambini, fa il resto.

Le due campagne principali, “Smart Moves, Smart Choices” e “Growing Pains”, avevano raggiunto il loro scopo con facilità, proprio perché preparate e presentate non come campagne su farmaci, ma genericamente ‘per una salute migliore’. In quanto dirette non solo ad adolescenti, ma anche ai loro insegnanti e al personale scolastico, la loro credibilità risultava accresciuta. Le campagne dirette alle donne facevano leva sull’emotività e sulla paura di essere lasciate sole con il dolore, anche durante il parto. Questo può spiegare la sproporzione nel rischio di dipendenza da oppiacei delle donne rispetto agli uomini. Nel 2014, le ospedalizzazioni di donne, per questo motivo, superavano quelle dei maschi. Un altro messaggio non conforme alle prove scientifiche era quello sulla sicurezza d’uso dell’ossicontin in gravidanza, messaggio non abbinato a corretta informazione sulla sindrome NAS del neonato. Questo avveniva nonostante le linee guida dell’American Pain Society invitassero chiaramente a un uso oculato del farmaco in gravidanza, anche per gli effetti avversi sullo sviluppo fetale. In quegli anni la frequenza della sindrome NAS era quintuplicata.

In conclusione, è la prima volta che si analizzano documenti desegretati di aziende produttrici di oppiacei riguardanti donne, anche gravide, e minori. I rischi maggiori con questo target sono rappresentati proprio dalle campagne senza marchio commerciale e dalla pubblicità diretta al pubblico. Entrambi i sistemi meriterebbero maggiore attenzione da parte del legislatore, e una limitazione più stringente.

*A cura di Giovanni Peronato*

1. Yakubi H et al. Industry strategies to market opioids to children and women in the USA: a content analysis of internal industry documents from 1999 to 2017 released in State of Oklahoma v. Purdue Pharma, L.P. et al. *BMJ Open* 2022;12:e052636

2. <https://www.cdc.gov/opioids/basics/epidemic.html>

3. <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/drug/>

## **La crisi degli oppiacei ha evidenziato la crisi delle istituzioni: il piano d’azione della Stanford-Lancet Commission**

La crisi degli oppiacei non interessa solo gli USA, ha contagiato anche il Canada, con 6.200 morti nel 2019 e una crescita del 67%, riferisce un recente editoriale apparso sul *Lancet*.<sup>[1]</sup> L’escalation dell’ossicontin parte da lontano e precisamente dal 1995, quando fu erroneamente approvato come analgesico sicuro a lento rilascio (in realtà il suo metabolita ossimorfone è 10 volte più potente della morfina, ndr). Da allora, molto è stato scritto sulle discutibili decisioni della FDA che ha fallito nello specificare le indicazioni d’uso riportate nelle confezioni. Altre responsabilità ricadono sulla Drug Enforcement Administration (l’agenzia federale antidroga statunitense facente capo al Dipartimento di Giustizia) per l’eccessiva quantità di prodotto autorizzato al commercio e le inascoltate segnalazioni di letalità.

La superiorità del potere di BigPharma rispetto alle istituzioni ha permesso ad aziende come Purdue di agire indisturbate, incentivando campagne di marketing anche in ambiente scolastico. Il disastro causato dagli oppiacei è stato di recente illustrato dalla Stanford-Lancet Commission.<sup>[2]</sup> Questa ha analizzato lo stato della crisi degli oppiacei, proponendo soluzioni a livello nazionale con l’intento di fermarne la diffusione anche a livello internazionale. Attraverso un modello di calcolo, la commissione ha previsto che ci saranno 1.2 milioni di morti entro la fine di questo decennio (2029). Le ‘morti per disperazione’, così chiamate, hanno interessato le categorie più deboli, gli afro-americani (27/100mila), i nativi americani (28/100 mila), superando quelle dei bianchi americani (26/100mila). In più, e sorprendentemente, anche i medici stanno pagando un

pesante tributo. Secondo una recente indagine apparsa su Medscape circa il 10-15% sembra sviluppare problemi di abuso nel corso della carriera.[3]

Secondo Lancet, le istituzioni pubbliche che dovevano vigilare e reprimere sono state distratte per il fallimento sostanziale dei controlli post marketing, delle proposte educative ai medici, e del conflitto di interessi fra agenzie regolatorie e industria. La pandemia da COVID-19 ha complicato e peggiorato la situazione devastando un sistema sanitario impreparato, in un momento in cui la domanda di sollievo al dolore è rimasta inascoltata. Se si vuole veramente fare fronte alla crisi degli oppiacei bisogna prima far fronte alla cupidigia dei produttori degli stessi.

Secondo il prof Keith Humphreys, docente di psichiatria a Stanford ed esperto della Stanford-Lancet Commission, la crisi degli oppiacei nasce da più di una problematica.[4] Dagli anni '90, l'industria farmaceutica spinge per una deregulation che facilita di fatto la prescrizione di oppiacei, creando così dipendenza in milioni di persone. Questo ha creato le premesse per un passaggio all'eroina o al mercato illegale di fentanyl, sia come uso personale che come spaccio. Nel 2014, il fentanyl è il farmaco di strada più diffuso, e anche con leggi più severe non si può impedire l'acquisto dal mercato cinese dei precursori chimici per una sintesi domestica.

Oltre al Canada, il problema si è esteso all'Australia, con un mercato di oppiacei in espansione di 15 volte dal 1992 al 2012. Anche l'Italia è stata interessata dal problema. Mundifarma era stata accusata di aver pagato medici e regolatori per promuovere gli oppiacei nelle linee guida sul dolore (vedi Lettera 72 del febbraio 2019). Ciò è avvenuto perché le aziende farmaceutiche, o le loro controllate, possono fare all'estero cose non più autorizzate negli Stati Uniti, incluso non dire la verità sui rischi reali di questo tipo di farmaci.

La Stanford-Lancet Commission ha anche proposto una serie di azioni quali nuove linee guida sul dolore, con farmaci che non creino dipendenza, protocolli più stringenti e sicuri, monitoraggio più adeguato. Il problema inizia dal grembo materno, soprattutto per le donne a basso reddito, più vulnerabili e che necessitano dunque di maggiore sostegno. Se gli investimenti in educazione partono sin dalla scuola primaria, sarà più facile avere adulti che fumano meno e hanno meno problemi con l'alcol. Per quanto riguarda gli adulti, la tossicodipendenza non va trattata come un vizio da reprimere, ma come una affezione cronica alla stregua di altre malattie che richiedono sostegno e cure adeguate nel tempo.

*A cura di Giovanni Peronato*

1. Managing the opioid crisis in North America and beyond. Lancet, February 2, 2022 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00200-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00200-8)
2. <https://opioids.stanford.edu/>
3. <https://www.medscape.com/slideshow/2022-substance-abuse-rpt-6015590>
4. Evans I. Opioid crisis: experts on Stanford-Lancet Commission propose a plan of action <https://www.elsevier.com/connect/opioid-crisis-experts-on-stanford-lancet-commission-propose-a-plan-of-action>

## **Le strategie della Coca Cola in Estremo Oriente**

Delle strategie di marketing della Coca Cola potremmo scrivere in ogni numero di questa Lettera non periodica, tante sono le malefatte di questa compagnia transnazionale e tanti i danni per la salute dell'umanità e del pianeta. Il mese scorso abbiamo visto come abbia influenzato conferenze e oratori in USA e Gran Bretagna. Ma il mercato, e i relativi profitti, si spostano sempre più verso l'Estremo Oriente, Cina in primis, e di conseguenza si spostano, e si adattano, le strategie di marketing. Le analizza un articolo uscito da poco sul BMJ Global Health.[1]

Gli autori hanno analizzato con metodi qualitativi documenti, datati dopo il 2000, scaricabili da numerosi siti internet, compresi quelli della ditta, o reperibili presso centri di documentazione sul commercio nazionale e internazionale o negli archivi di organi di stampa che si occupano del tema.

L'analisi, limitata ai paesi a basso e medio reddito di quell'area, si inserisce nel filone, ormai ricchissimo, degli effetti sulla salute dei cosiddetti determinanti commerciali. Da notare che l'analisi non si limita alla Coca Cola, ma si estende a numerose ditte sussidiarie che assicurano la produzione, l'imbottigliamento e la distribuzione sia delle bevande a marchio sia di bevande con marchi diversi, ma controllati dalla casa madre. I quattro campi strategici presi in considerazione sono la catena di produzione e distribuzione, le attività di lobby, il marketing e le relazioni pubbliche.

Dall'analisi di oltre 600 documenti, risulta che la Coca Cola opera attraverso una ragnatela di ditte sussidiarie e controllate per espandere la sua catena di produzione e distribuzione, e dominare il mercato, nei seguenti paesi: Cambogia, Indonesia, Laos, Mongolia, Myanmar, Papua Nuova Guinea, Filippine, Timor-Leste e Viet Nam. Questa espansione si accompagna a un frequente coinvolgimento nelle politiche nazionali sulla nutrizione allo scopo di aumentare, o per lo meno mantenere, vendite e profitti. Il marketing si sposta sempre più dall'ambito tradizionale (carta stampata, centri commerciali, radio e televisione) a quello digitale, basato soprattutto su applicazioni e social media ormai quasi universali nei paesi studiati. Il marketing non manca di rivolgersi a madri, bambini e adolescenti; in molti casi, anzi, questi sono i bersagli principali. Le relazioni pubbliche mirano a minimizzare gli effetti avversi su salute, diritti umani e sostenibilità ambientale; questi temi sono addirittura integrati spesso nelle campagne di marketing (per esempio, promuovendo il riciclaggio di lattine e bottiglie usate). L'articolo propone numerosi esempi dai vari paesi all'interno dei quattro campi considerati. Il lettore interessato può scaricare gratuitamente l'articolo open access e può andare alla ricerca dei vari esempi. Interessante, e per me nuova, la promozione di lattine personalizzate da usare come regalo per familiari e amici.

In conclusione, nulla di nuovo, strategie risapute e ormai impiegate sistematicamente da tutte le ditte transnazionali, che vendano bevande zuccherate, formula infantile, alimenti ultra-processati, fumo elettronico o qualsiasi altra merce pericolosa per la salute e l'ambiente. Vecchia anche la raccomandazione: governi in grado di sviluppare e attuare rigorose politiche di controllo e leggi adeguate. Ma quali governi?

*A cura di Adriano Cattaneo*

Huse O et al. Strategies used by the soft drink industry to grow and sustain sales: a case-study of The Coca-Cola Company in East Asia. *BMJ Global Health* 2022;7:e010386

## **Vaccinazioni anti-COVID-19 annuali “come per l'influenza? I perché di un doppio No**

Da mesi varie Agenzie e Autorità sanitarie di paesi occidentali rilasciano dichiarazioni su una possibile o raccomandabile introduzione di richiami annuali per la vaccinazione antiCOVID-19, “così come accade per i vaccini antinfluenzali”, lasciando intendere che la prassi riguarderebbe tutta la popolazione. Si è anche già parlato di richiamo a due dosi per i giovanissimi, come pure – in tal caso routinario – per anziani e fragili, che potrebbero non generare risposte immunitarie sufficienti. Le istituzioni statunitensi si sono spinte a ipotizzare l'inserimento della vaccinazione anti-COVID-19 tra quelle pediatriche di routine.

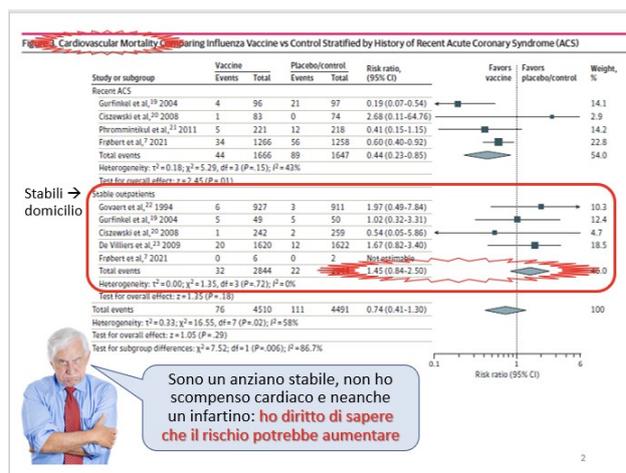
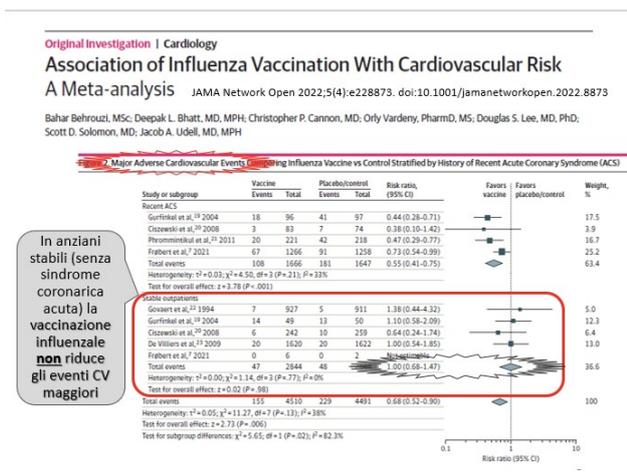
In tal modo, oltre a “normalizzare” i richiami routinari anti-COVID, si vorrebbe dare una spinta decisiva anche alla vaccinazione influenzale, che nel nuovo Piano Nazionale Vaccini si raccomanda dai 6 mesi ai 5 anni, e poi dai 60 anni a fine vita, con obiettivi a lungo termine di copertura vaccinale  $\geq 75\%$  per gli “anziani”.

In realtà i tentativi di raggiungere coperture vaccinali altrettanto elevate, riproposti tutti gli anni dal Ministero della Salute italiano, sono regolarmente frustrati, dato che nella stagione 2021-22 solo un italiano su 5 (20,5%, dati ISS) ha effettuato l'antinfluenzale, benché la percentuale salga al 65,3% tra i soggetti  $\geq 65$  anni.

In realtà il Gruppo NoGrazie aveva già preso posizione contro una vaccinazione antinfluenzale indiscriminata [1], mostrando i risultati negativi (salvo che per cardiopatici in fase attiva) delle ricerche più valide, come metanalisi di studi clinici randomizzati controllati/RCT [2, 2’], oltre a un gigantesco studio osservazionale con disegno di regressione discontinua [3], che simula un RCT ad aderenza imperfetta e supera i bias che affliggono la maggior parte degli altri studi osservazionali sul tema. Lo studio [3], nel Regno Unito, aveva considerato i ricoveri ospedalieri da Aprile 2000 a Marzo 2011 (170 milioni) e i decessi fra gennaio 2000 e dicembre 2014 (7,6 milioni), calcolando i tassi, aggiustati per età, per ogni 10.000 persone, e confrontando i tassi di ricovero e mortalità dei 55–75enni. Il riscontro nei vaccinati era stato di una tendenza sfavorevole nell’insieme della popolazione in esame **sia per ricoveri che per mortalità** per ciascuno degli esiti considerati:

- +0,6 (da -1,5 a +2,7) ricoveri per polmonite e influenza ogni 10.000 anziani,
- +2,3 (da -2,8 a +7,4) ricoveri per malattie respiratorie " " "
- +5,1 (da -2,7 a +12,8) ricoveri per malattie circolatorie " " "
- +9,1 (da -1,4 a +19,6) ricoveri totali " " "
- +1,1 (da -1,0 a +3,3) morti totali " " "

Nel 2022 è stato pubblicato l’aggiornamento della metanalisi dei RCT sugli effetti cardiovascolari/CV dell’antinfluenzale negli anziani [4], confermando di fatto che è vantaggiosa solo nell’anno che segue a una sindrome coronarica acuta, ma non nei confronti di anziani stabili, senza vantaggi quanto a eventi CV e persino con tendenza all’aumento della mortalità CV, come mostrano le slide qui riprodotte:



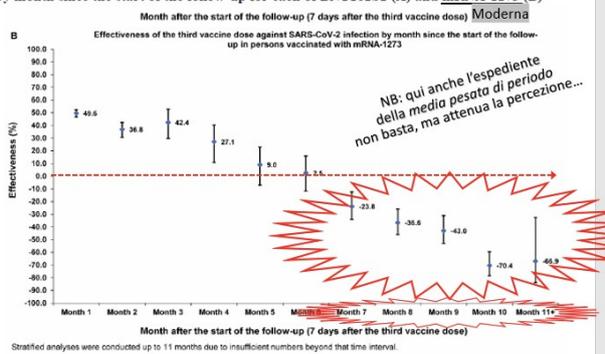
Ora si è aggiunto anche uno studio di coorte di 20 anni su 13,44 milioni di anziani del Regno Unito [5], in cui gli autori si proponevano di dimostrare la protezione da demenza delle vaccinazioni. Lo studio invece ha mostrato un inatteso significativo aumento del rischio di demenza (RR 1,38; 1,36-1,40), che però non era influenzato dalle vaccinazioni infantili, ma quasi solo dall’antinfluenzale (RR 1,39; 1,37-1,41), e in subordine dall’antipneumococcica (RR 1,12; 1,11-1,13). Benché lo studio abbia adottato numerose correzioni e misure per evitare i bias che avevano afflitto precedenti studi osservazionali (compresa l’applicazione di un lag period di 10 anni) e analisi di sensibilità, i risultati sono rimasti statisticamente significativi e clinicamente rilevanti. A dispetto di ciò, gli autori ipotizzano fattori di confondimento non individuati “per l’assenza di ogni razionale biologico per spiegare quell’associazione”. Con ciò, mostravano di ignorare le ricerche che avevano documentato effetti infiammatori successivi alla vaccinazione influenzale in adulti-anziani [6] e in gravide [7-10], e la documentazione di un effetto dose per chi aveva effettuato  $\geq 13$  vaccinazioni, con OR di demenza 1,55 [5].

Dunque non si dovrebbe lasciar accreditare (e con quale insistenza!) la “normalità” di una rivaccinazione annuale, che sarebbe “già in atto per l’influenza”. Ciò vale a maggior ragione per le

vaccinazioni anti-COVID-19, e ciò:

- **non solo perché** il loro abbinamento nello stesso giorno con l'antinfluenzale ha già sollevato segnali allarmanti di aumento di ictus per il vaccino Pfizer [11], per altro già emersi chiaramente in un confronto con il vaccino Moderna in 434.000 veterani USA [12], con un inatteso quanto scotomizzato eccesso di 10,9 eventi di ictus ischemico per 10.000 vaccinati nel confronto con i vaccinati Moderna, oltre a 14,8 eventi di infarto miocardico e 11,3 altri eventi tromboembolici per 10.000
- **e non solo per l'entità delle reazioni avverse**, degli effetti avversi già documentati e degli effetti a medio termine sulla mortalità totale [\*], che ne renderebbero improponibile la continua ripetizione; per non parlare degli oneri organizzativi e finanziari (in termini di costo-opportunità)
- **ma anche per l'ormai chiara rapida perdita di efficacia pratica (VE) protettiva verso l'infezione**, fino all'azzeramento e **alla negativizzazione dell'effetto**, come mostrano i dati del Qatar [13], che ha documentato il più lungo follow-up ad oggi degli effetti del booster. Nonché lo studio francese [14] in cui a 6 mesi dalla 3a dose la VE verso l'infezione è già a zero, ma a 6 mesi dalla 4a dose è già del 40% sotto al livello dei non vaccinati.

Figure S3: **Booster effectiveness relative to primary series against SARS-CoV-2 infection by month since the start of the follow-up for each of BNT162b2 (A) and mRNA-1273 (B)**



Moderna: perdita di protezione da infezione anche peggiore, su base annua meno di zero...

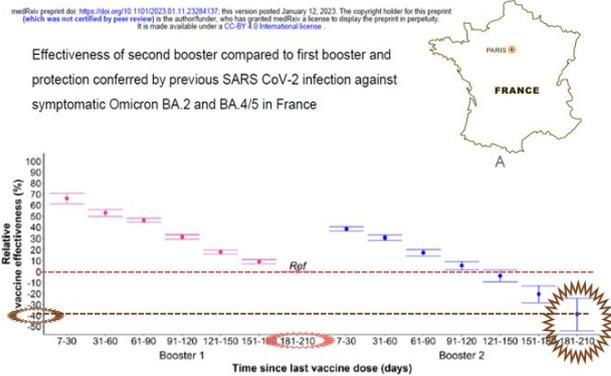
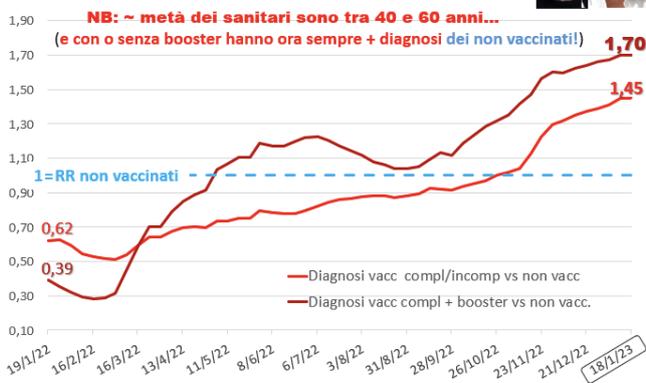


Figure S5: Adjusted relative vaccine effectiveness of the second booster of mRNA covid-19 vaccine against symptomatic Omicron BA.2 or Omicron BA.4/5 infection among A. 60-79 years old and B.

La stessa situazione si sta verificando in Italia, come documentano i dati ISS, monitorati dalla Commissione Medico-Scientifica indipendente/CMSi fino alla settimana del 18-1-2023, di cui si riproduce la situazione dei 60-79enni.

RR: rischio relativo **diagnosi** COVID 40-59 anni vaccinati ciclo **completo/incompleto** e 3 dosi vs non vaccinati, nel tempo (dati ISS)



Si consiglia di accedere al link [2023\\_01\\_29\\_Donzelli\\_RSS\\_Gruppo\\_studio\\_InfoVax\\_EB\\_pdf-Google\\_Drive](#), scaricando le slide (dalla 40 alla 44) relative ai dati ISS dai 5 ai 79 anni, in quanto l'ISS (forse in risposta al [5° comunicato CMSi](#) che evidenziava la situazione, inviato a tutti i Parlamentari e ai membri della Consulta) ha smesso, dalla settimana successiva, di pubblicare questi dati, rendendo al momento impossibile proseguire con il monitoraggio del deterioramento della VE vaccinale in Italia.

Alberto Donzelli

1. Donzelli A, Agostini D, Bellavite P, Cattaneo A, Duca P, Serravalle E. (2020). *Vaccinazione antinfluenzale: che cosa dicono le prove scientifiche*. Giovanni Fioriti Editore, Roma.
2. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, et al. (2013a). *Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a metaanalysis*. JAMA 310, 1711-

20.

2'. Stessi autori, Supplementary Online Content.

3. Anderson ML, Dobkin C, Gorry D. (2020). *The effect of influenza vaccination for the elderly on hospitalization and mortality*. *Ann Intern Med* 172, 445-52.
4. Behrouzi B, Bhatt DL, Cannon CP, et al. *Association of Influenza Vaccination With Cardiovascular Risk: A Meta-analysis*. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 1;5(4):e228873. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.8873.
5. Douros A, Ante Z, Suissa S, Brassard P. *Common Vaccines and the Risk of Incident Dementia: A Population-based Cohort Study*. *The Journal of Infectious Diseases*, 2022;jiac484. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac484>
6. Donzelli A. Letter <http://www.cmaj.ca/content/190/1/E3/tab-e-letters> to: Casado I, Dominguez A, Toledo D, et al. *CMAJ* 2018 January 8;190:E3-12. doi: 10.1503/cmaj.170910
7. Christian LM, Iams JD, Porter K, Glaser R. Inflammatory responses to trivalent influenza virus vaccine among pregnant women. *Vaccine* **2011**, 29, 8982–8987. [CrossRef] [PubMed]
8. Christian LM, Porter K, Karlsson E, et al. Serum Proinflammatory Cytokine Responses to Influenza Virus Vaccine among Women during Pregnancy versus Non-Pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* **2013**, 70, 45–53. [CrossRef] [PubMed]
9. Christian LM, Porter K, Karlsson E, et al. Proinflammatory cytokine responses correspond with subjective side effects after influenza virus vaccination. *Vaccine* **2015**, 33, 3360–3366. [CrossRef] [PubMed]
10. Donzelli A. Influenza Vaccination of Pregnant Women and Serious Adverse Events in the Offspring. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Nov 7;16(22).
11. <https://www.dailymail.co.uk/health/article-11681217/Getting-Pfizers-Covid-booster-flu-shot-day-raise-risk-STROKE.html>
12. Dickerman BA, Madenci AL, Gerlovin H, et al. Comparative Safety of BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in a Nationwide Cohort of US Veterans. *JAMA Intern Med*. 2022;182(7):739-746. doi:10.1001/jamainternmed.2022.2109.
13. Chemaitelly H, Ayoub HH, Tang P, et al. Long-term COVID-19 booster effectiveness by infection history and clinical vulnerability and immune imprinting. Preprint [Long-term COVID-19 booster effectiveness by infection history and clinical vulnerability and immune imprinting \(medrxiv.org\)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.11.23284137)
14. Tamandjou C, Auvigne V, Schaeffer J, et al. Effectiveness of second booster compared to first booster and protection conferred by previous SARS CoV-2 infection against symptomatic Omicron BA.2 and BA.4/5 in France. Preprint <https://doi.org/10.1101/2023.01.11.23284137>.
15. ISS. 28/1/2023 - Report COVID-19, le novità <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/aggiornamenti>

[\*] Anche tali effetti sono oltremodo allarmanti, come documentano i dati dell'Ufficio Nazionale per le Statistiche (ONS) dell'UK, che mostravano anche i tassi di mortalità per stato vaccinale, la cui pubblicazione è stata però inspiegabilmente interrotta dopo maggio 2022. E gli stessi dati dello [studio su mortalità ed effetti avversi per stato vaccinale nella provincia di Pescara](#), presentati come prova della minor mortalità dei vaccinati, che invece – se rianalizzati correggendo gli incredibili errori da cui lo studio è affetto – mostrano esattamente l'opposto, come documenterò in una prossima Lettera e con l'invio di un articolo a *Vaccines*.

### Consigli di lettura

Per i lettori della nostra Lettera non periodica interessati all'argomento, segnaliamo la recente uscita di un libro sui determinanti commerciali di salute: Maani N, Petticrew M, Galea S (Eds). *The commercial determinants of health*. Oxford University Press, 2022  
<https://global.oup.com/academic/product/the-commercial-determinants-of-health-9780197578759?cc=gb&lang=en&> Tra i coautori e le coautrici, anche la nostra Alice Fabbri.