

La profilassi delle infezioni da VRS con Palivizumab: le evidenze

Carlo Corchia
Neonatologo, Roma

Abstract

Prophylaxis of respiratory syncytial virus infections (VRS) with Palivizumab: evidences

Many scientific societies like AAP in the USA and SIN in Italy propose the use of palivizumab for the prophylaxis of VRS infections in high risk newborns. Recommendations for very small for gestational age and DBP (Bronchopulmonary dysplasia) newborn are based on one RCT study where Palivizumab halved hospitalisation. However in this study the principle of researcher's complete independence was not respected. In our country these recommendations have been recently reviewed and extended without the proper consideration that the original study's analysis should have stimulated. In this article a brief history of Palivizumab is presented and a critical reading of the research's results applied to an infant population suggested, with particular regards to subjects with risks.

Quaderni acp 2004; 11(6): 262-265

Key words Respiratory syncytial virus. Immunoprophylaxis. High risk newborn. Medical Professionalism. Conflict of interest

Il Palivizumab viene proposto da molte società scientifiche, tra cui l'AAP negli USA e la SIN in Italia, per la profilassi delle infezioni respiratorie da VRS nei neonati a rischio. Per i neonati di età gestazionale molto bassa e per quelli affetti da displasia broncopulmonare le raccomandazioni si basano sui risultati di un unico RCT in cui l'uso del farmaco si associava al dimezzamento della probabilità di ricovero per questa patologia. In questo studio, tuttavia, il principio di indipendenza dei ricercatori non sembra essere stato completamente rispettato. Nel nostro Paese le raccomandazioni sono state recentemente riviste e rese più "estensive" senza le riflessioni che lo studio originale avrebbe dovuto stimolare. In questo articolo viene presentata una breve storia del Palivizumab e viene suggerita una lettura critica dei risultati della ricerca clinica applicati alla popolazione infantile, in particolare ai soggetti a rischio.

Parole chiave Virus respiratorio sinciziale. Immunoprofilassi. Neonato ad alto rischio. Professionalità medica. Conflitto d'interessi

Lo scenario

Lo scenario di questo articolo riguarda l'uso del Palivizumab, anticorpo monoclonale la cui somministrazione viene attualmente raccomandata ad alcune categorie di bambini come strumento preventivo delle infezioni da virus respiratorio sinciziale (VRS) durante la stagione epidemica. La storia non è nuova; ma, come molte cose che fuggono nel tempo, lascia dietro di sé prassi consolidate entrate nell'uso corrente tanto da divenire "standard" di comportamento. Gli aspetti clinici ed epidemiologici della malattia da VRS sono ampiamente noti e rappresentano una base "emotiva" e di "grande presa" per la giustificazione della profilassi con Palivizumab. Non mi

soffermo su di essi; vorrei piuttosto richiamare alla memoria l'iter che ha portato alla quasi universale proposta di impiego di questo prodotto e riflettere su alcune chiavi di lettura dei risultati dei pochissimi trial clinici randomizzati (RCT) in cui è stato sperimentato.

Gli studi disponibili

Sono disponibili due studi: uno, l'IMPACT-RSV Study del 1998, su bambini nati a meno di 36 settimane di età gestazionale (EG) con età ≤ 6 mesi e su bambini di età ≤ 24 mesi affetti da displasia broncopulmonare (DBP) (1), e l'altro (Feltz TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Connor EM, Sondheimer HM. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 143:532-40) del 2003, su bambini di età ≤ 24 mesi con cardiopatie congenite emodinamicamente significative (2). Entrambi sono studi multicentrici multinazionali e ad entrambi hanno partecipato, nel primo addirittura come corresponding author, ricercatori della ditta produttrice del Palivizumab, la statunitense Medimmune Inc. Un evidente conflitto di interesse. Vi sono poi altri tre RCT nei quali sono state invece utilizzate delle immunoglobuline policlonali, e questi insieme all'Impact-RSV Study fanno parte di una revisione sistematica Cochrane (3).

La conclusione della revisione è che la profilassi è efficace nel prevenire l'ospedalizzazione dovuta a infezione da VRS nei soggetti di EG < 35 settimane e di età cronologica < 6 mesi e in quelli di età inferiore a 2 anni con displasia broncopulmonare. Alla fine della revisione uno degli Autori dichiara un potenziale conflitto d'interessi poiché è stato consulente retribuito della Medimmune e della Abbott, ditta, quest'ultima, distributrice del prodotto.

La conclusione della revisione è che la profilassi è efficace nel prevenire l'ospedalizzazione dovuta a infezione da VRS nei soggetti di EG < 35 settimane e di età cronologica < 6 mesi e in quelli di età inferiore a 2 anni con displasia broncopulmonare. Alla fine della revisione uno degli Autori dichiara un potenziale conflitto d'interessi poiché è stato consulente retribuito della Medimmune e della Abbott, ditta, quest'ultima, distributrice del prodotto.

I conflitti di interesse negli studi

Nasce qui il primo elemento di riflessione. Fra le responsabilità elencate nella nuova "Carta della Professionalità Medica" vi è l'impegno a conservare la fiducia (dei pazienti e della società), affrontando e rendendo pubblici i conflitti d'interesse quando il medico o le organizzazioni mediche stabiliscono rapporti di lavoro con aziende produttrici di apparecchiature mediche o con ditte farmaceutiche (4). Ma è sufficiente rendere palese il possibile conflitto d'interessi per garantirsi contro inquinamenti 'ideologici' o 'economici' delle ricerche? Sicuramente è importante, ma purtroppo non basta. Spesso gli studi sponsorizzati direttamente dalle ditte sono di ottima

Per corrispondenza:
Carlo Corchia
e-mail: corchiacarlo@virgilio.it

leggere e fare

qualità metodologica e di conseguenza possono facilmente indurre a ritenere clinicamente rilevanti i risultati conseguiti. Non c'è, però, una relazione diretta tra rilevanza clinica e metodologia della ricerca; i due aspetti vanno sempre tenuti separati. In uno studio pubblicato su *Lancet* nel 2000 sono stati presi in esame 136 RCT riguardanti il mieloma multiplo e valutati soprattutto per quel che riguarda l'aderenza al principio d'incertezza (5). Mediamente gli studi finanziati totalmente o in parte da organizzazioni commerciali erano di migliore qualità rispetto a quelli finanziati da organizzazioni governative o non profit. Però, mentre in questi ultimi veniva rispettato il principio d'incertezza, con il 47% in favore delle nuove terapie e il 53% in favore di quelle standard, lo stesso non avveniva per i primi, con il 74% in favore delle nuove terapie e il 26% in favore di quelle standard. Tutto ciò costituisce motivo di preoccupazione se si pensa che la ricerca è finanziata in misura ormai preponderante dall'industria privata e che anzi l'intervento del privato è caldeggiato e favorito da parte dei governi come rimedio contro l'esiguità delle risorse. Ma perché qualcuno che ha come interesse prevalente il profitto dovrebbe rischiare il proprio capitale per qualcosa che è assolutamente incerto? Chi fa un investimento è disposto a rischiare ma sempre col suo personale convincimento che alla fine ne trarrà un vantaggio, avendo preso in considerazione tutti gli scenari possibili; viceversa sarebbe un cattivo imprenditore. Ecco allora che le promesse di benessere e le malattie, vere o false, vengono sempre più spesso vendute sul mercato, frequentemente con il contributo di alleanze inedite fra ditte farmaceutiche, medici e anche gruppi di consumatori (6).

La "tempestività" degli studi

Ma torniamo al Palivizumab, tralasciando i suoi effetti nei bambini cardiopatici; concentriamoci in particolare sull'unico RCT effettuato nei neonati pretermine e in quelli con DBP. Lo studio è comparso nel numero di settembre 1998 di *Pediatrics* (1). Solo dal giugno dello stesso anno il prodotto era stato approvato dalla FDA americana e nel successivo

mese di novembre 1998, sempre su *Pediatrics*, veniva pubblicato un update delle indicazioni dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP) per la profilassi delle infezioni da VRS (7). In soli cinque mesi era stato fatto tutto!

Da lì un effetto a catena ha trascinato molte società scientifiche ad allinearsi rapidamente, in tutto o parzialmente, alla AAP. Altre storie non sono state così rapide. Basti ricordare quella della somministrazione di steroidi prenatali per la prevenzione della malattia delle membrane ialine, la cui efficacia è stata definitivamente riconosciuta dopo oltre vent'anni e dopo l'effettuazione di numerosi trial successivi al primo, che già l'aveva dimostrata (8).

Una nostra vecchia conoscenza diceva che a pensar male si fa peccato, ma che quasi sempre ci si azzecca. Riflettiamo su queste due vicende: nel caso degli steroidi prenatali non c'era nessun nuovo farmaco da lanciare sul mercato. C'era un prodotto già ampiamente in uso per altre indicazioni e a basso costo. Nel caso del Palivizumab si trattava di un farmaco nuovo, per la realizzazione del quale erano stati fatti notevoli investimenti economici. Perché questi fossero redditizi, era necessario "spingere" sul prodotto, venderlo a costi molto elevati e agire in tempi brevi, perché già si vedevano all'orizzonte possibili nuovi mezzi per la profilassi delle infezioni da VRS. Ecco quindi un tipico esempio di mercato della salute, che ha visto la convergenza di diversi gruppi, tra cui anche quello (probabilmente ignaro) dei cittadini; poco importa se tutto grava sui già sconquassati conti pubblici e se la spesa farmaceutica è fuori controllo.

Le evidenze disponibili

Noi medici dobbiamo limitarci a prendere in considerazione l'efficacia di un farmaco senza fare considerazioni di tipo economico? Accettiamolo e vediamo l'efficacia del Palivizumab. Ciò che lascia perplessi è l'outcome primario utilizzato per valutare l'effetto della profilassi, cioè l'ospedalizzazione per infezioni da VRS, nell'assunzione che l'ospedalizzazione esprima indirettamente la gravità del quadro morboso. Noi sappiamo che il rischio di ricovero per malattia da

VRS nei bambini pretermine senza altri fattori di rischio è molto variabile da studio a studio (1-20%) (9) e che probabilmente queste differenze sono legate a una diversa propensione all'ospedalizzazione in popolazioni e situazioni differenti; esse sono in larga parte indipendenti dalla gravità del problema clinico.

L'NNT

Tali differenze, pur a parità di efficacia relativa, si riflettono sull'NNT, cioè sul numero di soggetti da trattare per averne almeno uno 'salvato' dal trattamento. Nell'IMPact-RSV Study la frequenza di ospedalizzazione è rispettivamente del 10,6% nel gruppo placebo e del 4,8% nel gruppo dei trattati (RR, rischio relativo, 0,45; ARR, riduzione assoluta di rischio, 5,8%; NNT 17). In altro contesto, se la frequenza di ospedalizzazione nei non trattati fosse del 5%, l'NNT sarebbe 36, con un carico assistenziale ed economico sul servizio sanitario ben diverso. Sempre nell'IMPact-RSV Study l'NNT è risultato di 20 e 16 nei neonati con e senza malattia respiratoria cronica (CLD), e di 19 e 13 rispettivamente nei soggetti <32 e di 32-35 settimane di EG.

Gli indicatori di gravità

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata fra trattati e non trattati per quel che riguarda mortalità, frequenza e numero medio di giorni di utilizzo della ventilazione meccanica, e giorni di ricovero in terapia intensiva per 100 soggetti. Sembra quindi che gli esiti espressione di gravità della malattia non siano influenzati dal trattamento profilattico, e che questo possa essere comunque più "remunerativo", in termini di impegno assistenziale per evitare l'ospedalizzazione, nei soggetti a minor rischio, cioè quelli moderatamente pretermine e senza CLD. Ciò, di conseguenza, avrebbe dovuto far nascere almeno qualche interrogativo sull'opportunità della profilassi con uno strumento farmacologico tanto costoso. La storia è stata di tutt'altro genere e già pochi mesi dopo la pubblicazione dell'IMPact-RSV Study sono stati organizzati importanti simposi e divulgate revisioni internazionali sui nuovi approcci nella prevenzione delle infezioni da VRS (10,11).

Il trasporto delle "evidenze" in Italia

In Italia le prime raccomandazioni della Società Italiana di Neonatologia (SIN) per la prevenzione della malattia da VRS hanno visto la luce nel 2000 (12). All'interno del Direttivo della SIN allora in carica, che risulta averle formalmente approvate, furono espresse, anche da chi scrive, delle forti perplessità per l'assenza nel testo degli elementi di riflessione che sono stati illustrati. Queste perplessità non furono tenute in debito conto e si preferì adottare una linea "decisionista", riferendosi, sia pur con criteri più restrittivi, a quanto suggerito dall'AAP e dalla Società Spagnola di Neonatologia. Le raccomandazioni furono prontamente utilizzate dalla ditta distributrice del Palivizumab. Esse contenevano, tra l'altro, un elemento di pressione professionale e psicologica. L'ultima frase recitava: *"Riteniamo inoltre che non profilassare soggetti ad elevato rischio, per i quali è altamente raccomandata la prevenzione, possa costituire una pratica suscettibile di critiche"*. Successivamente la SIN ha promosso e finanziato uno studio denominato "Progetto Italiano Sorveglianza e Profilassi VRS", in cui una coorte di neonati dimessi da 148 centri di Neonatologia dal 1° luglio 2002 al 31 maggio 2003 è stata seguita nel tempo per valutare l'entità dell'aderenza ai criteri previsti nelle raccomandazioni (13). Lo studio non prevedeva alcun dato di outcome, come era lecito attendersi per avere una conferma 'sul campo' dell'efficacia della profilassi, e somigliava molto a una mera indagine di mercato. Complessivamente il 35% di tutti i soggetti teoricamente profilassabili aveva ricevuto almeno una dose di Palivizumab, con frequenze decrescenti dal 70% al 45% e al 10% circa rispettivamente nei bambini <28 settimane, di 29-32 settimane e di 33-35 settimane. Tuttavia, l'aspetto forse più rilevante in relazione agli scopi dello studio era rappresentato dal fatto che, a fronte delle teoriche 8000 dosi previste di farmaco, ne erano state somministrate solo poco più della metà. Un risultato troppo poco remunerativo, ottenuto per di più in un mercato già di per sé caratterizzato da raccomandazioni troppo 'restrittive'. E infatti, qual era l'ultima fra le proposte elencate alla fine dello studio? Natural-

mente la revisione delle raccomandazioni SIN allora in vigore; e la revisione non si è fatta attendere. Preceduta ancora una volta da un nuovo statement dell'AAP (14), essa è stata presentata all'ultimo Congresso Nazionale della SIN svoltosi nel maggio 2004 (9). Questa volta però, a differenza della prima, i criteri per la profilassi sono più "generosi" di quelli dell'AAP per quel che riguarda l'età a cui profilassare i bambini di EG 29-31 settimane e per il numero e le caratteristiche dei fattori di rischio che, se presenti almeno in numero di due nei soggetti di 32-35 settimane di EG, dovrebbero far prendere in considerazione la somministrazione del farmaco. Molti di questi fattori di rischio, infatti, non sono inclusi fra quelli considerati dalla AAP, come, ad esempio, il peso alla nascita <2500 g (almeno i due terzi di tutti i neonati di 32-35 settimane di EG pesa meno di 2500 g) e l'assenza di allattamento al seno (con che frequenza prendono latte materno alla dimissione i neonati di 32-35 settimane di EG in Italia?). Le raccomandazioni della SIN, inoltre, non contengono tutta una serie di analisi e riflessioni critiche che pure sono presenti in quelle americane (14). Esse sono, invece, caratterizzate da alcuni errori concettuali, il più importante dei quali è contenuto nell'affermazione: *"La profilassi passiva risulta essere attualmente l'unico sistema per evitare l'infezione da VRS"*. Difatti, ciò che attualmente possiamo dire sulla base dell'evidenza disponibile è solo che *la profilassi passiva riduce il rischio di ospedalizzazione, non di infezione*. La letteratura pediatrica si è arricchita negli ultimi anni di studi osservazionali che hanno verificato e raccontato l'efficacia del Palivizumab. È eccezionale trovare delle raccomandazioni restrittive sull'uso della profilassi passiva per le infezioni da VRS; fra queste meritano menzione quelle svedesi che, in assenza di DBP, ne suggeriscono l'uso solo nei neonati di EG <26 settimane e affermano che l'evidenza per proporle in soggetti di EG maggiore è insufficiente (15).

Conclusioni

In termini di analisi costo-beneficio ci troviamo di fronte a un paradosso. Infatti, per prevenire in modo consistente l'osped-

alizzazione, bisognerebbe trattare proprio i soggetti a minor rischio. Se, al contrario, vengono trattati esclusivamente o prevalentemente i soggetti ad alto rischio, la riduzione della probabilità di ospedalizzazione è minore e nello stesso tempo non si ottiene alcun beneficio nei pazienti più gravi, cioè in quelli che necessitano di terapia intensiva. Quindi, spendendo molto, preveniamo l'ospedalizzazione in soggetti che non starebbero tanto male; spendendo poco, riduciamo in misura marginale l'ospedalizzazione e non influenziamo l'occorrenza dei casi più gravi. In un modo o nell'altro la somministrazione del Palivizumab sarebbe quanto meno discutibile. Non andrebbe sottovalutata la possibilità di importanti effetti collaterali associati alla somministrazione del farmaco. In un'indagine effettuata negli USA, il Palivizumab è risultato il farmaco più frequentemente sospettato di aver provocato eventi avversi nei primi due anni di vita (28% delle segnalazioni), molto più della Cisapride, che viene al secondo posto ma con un notevole distacco (4% delle segnalazioni) (16). È lecito quindi pensare che i motivi della grande promozione di questo prodotto siano in larga parte legati ad aspetti diversi da quelli propriamente medico-scientifici: incentivi economici, ignoranza e paura di ripercussioni legali (per non aver proposto la profilassi) sono fra questi.

Del resto le ditte farmaceutiche non sono nuove a operazioni di manipolazione dei risultati delle ricerche da loro stesse promosse. Recentemente, come questa rivista ha fatto notare, nello Stato di New York una importante compagnia è stata messa sotto indagine per una "frode ripetuta e persistente" *legata all'occultamento dei risultati di alcuni studi che suggerivano l'inefficacia della paroxetina nel trattamento della depressione negli adolescenti* (17). Proprio per questo i medici e le loro associazioni devono essere in grado di esercitare autonomamente un grande potere di critica, per evitare di creare o esacerbare conflitti d'interesse tali da compromettere il rapporto fiduciario e l'esercizio di un giudizio indipendente di fronte ai problemi dei propri pazienti (18). Purtroppo non sembra che nel caso del Palivizumab il giudizio sia stato del tutto indipendente. ♦

CARO PREZZI LATTE ARTIFICIALE

È immorale che gadget e regali a medici e ospedali colpiscono il consumatore

Comunicato stampa dell'ACP del 6 novembre 2004

Bibliografia

- (1) *The Impact-RSV Study Group*. Palivizumab, a humanized syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-7
- (2) *Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Connor EM, Sondheimer HM*. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143:532-40
- (3) *Wang EEL, Tang NK*. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software, 2004
- (4) *ABIM Foundation, ACP - ASIM Foundation, and European Federation of Internal Medicine*. Medical Professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann Intern Med* 2002;136:243-6
- (5) *Djulbegovic B, Laceyvic M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR, Kuderer NM, Lyman GH*. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000;356:635-8
- (6) *Moynihan R, Heath I, Henry D*. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *Br Med J* 2002;324:886-90
- (7) *American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn*. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of Palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998;102:1211-6
- (8) *NIH Consensus Conference*. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995;273:413-8
- (9) *Società Italiana di Neonatologia*. Raccomandazioni della Società Italiana di Neonatologia per la prevenzione delle malattie da virus respiratorio sinciziale (VRS). Aggiornamento 2004. *Acta Neonatologica & Pediatrica* 2004;1:19-29
- (10) *AAVV*. New approaches in the prophylaxis or RSV. *Infections in Medicine* 1999;16, Suppl. C
- (11) *AAVV*. RSV disease: overview of prevention and management. *Infections in Medicine* 1999;16, Suppl. G
- (12) *Società Italiana di Neonatologia*. Raccomandazioni per la prevenzione della malattia da virus respiratorio sinciziale (RSV). *Riv Ital Ped* 2000;26:379-81
- (13) *Società Italiana di Neonatologia*. Progetto Italiano Sorveglianza e Profilassi VRS. *Relazione presentata al Congresso Nazionale SIN, Napoli* 2003
- (14) *American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn*. Revised indications for the use of Palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003;112:1442-6
- (15) *Swedish Consensus Group*. Management of infections caused by respiratory syncytial virus. *Scand J Infect Dis* 2001;33:323-8
- (16) *Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ*. Reported adverse events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002;110:e53
- (17) *Dyer O*. GlaxoSmithKline faces US lawsuit over concealment of trials results. *Br Med J* 2004;328:1395
- (18) *Rodwin MA*. Financial incentives for doctors. *Br Med J* 2004;328:1328-9

Non è morale che il rapporto fra ditte, pediatri e ospedali si rifletta sul prezzo del prodotto finale, alterando il mercato dei lattini artificiali oltre limiti accettabili, come avviene nel nostro paese. Gli ospedali comprino il latte in farmacia come qualsiasi medicinale, e i pediatri rifiutino i doni delle ditte.

È la risposta dell'Associazione culturale pediatri all'intervista rilasciata dall'amministratore delegato della Humana Renato Valsasina al "Corriere della Sera", giovedì 28 ottobre 2004, relativamente al caro prezzi del latte artificiale.

Valsasina denuncia che l'alterazione dei prezzi del latte artificiale in Italia dipende in parte dalla necessità di informare i pediatri, dalla pubblicità, dai gadget e dai regali che le ditte fanno a ospedali e medici, sollevando fra l'altro il consueto tormentone dei convegni.

"Un problema che l'Acp si pone da sempre", spiega il presidente Michele Gangemi, rimandando al codice deontologico della sua associazione, che prevede il rifiuto di sponsorizzazioni dalle ditte farmaceutiche che violano i codici internazionali.

"Sollecitiamo a riflettere su questo tema anche le altre associazioni pediatriche - prosegue Gangemi - ricordando anche che uno dei possibili rimedi al caro prezzi del latte artificiale è certamente la via naturale dell'allattamento al seno, ancora poco praticata in Italia rispetto ad altri paesi europei".

"Come associazione pediatrica, l'unica in Italia che si è data un codice di autoregolamentazione con l'industria - aggiunge Sergio Conti Nibali, pediatra messinese, membro della task force dell'Acp in materia di allattamento al seno - accogliamo pienamente la segnalazione di Valsasina: sul prezzo del latte pesano anche i gadget e i regali che ricevono ospedali e medici pediatri. Occorre in materia un intervento politico, per eliminare questa prassi scorretta e nociva al mercato". Un invito che l'Acp rivolge dunque a tutte le associazioni pediatriche: "Se si vuole uno sponsor - prosegue Conti Nibali - si stipula un accordo e si paga un budget annuale alla ditta. Non posso essere sponsorizzato sapendo che a pagare alla fine è il consumatore. Questo è immorale".

Un problema, ricorda infine l'Acp, che riguarda anche gli ospedali: "Le strutture ospedaliere - conclude Conti Nibali - dovrebbero imparare a comprare il latte e le incubatrici autonomamente, in farmacia, come fanno per gli altri prodotti, senza avvalersi dell'aiuto delle ditte, ed eliminando le turnazioni, che prevedono che ogni industria rifornisca, gratuitamente, per alcuni mesi gratuitamente, a turno appunto, il reparto di maternità degli ospedali".

PREZZI DEI LATTI "1" PER LATTANTI

Fonte: Informatore Farmaceutico

Sono segnalati i più economici

Latte / Azienda (ordine alfabetico)	Confezioni piccole (350-600 g) Euro al Kg	Confezioni grandi (750-1100 g) Euro al Kg
Aptamil 1 / Milupa	45.78	40.11
Bebilac 1 / Sicura	19.50	\
Formulat 1 / Dicofarm	44.00	41.33
Holle 1 / Ecor	20.72	\
Humana 1 / Humana	44.50	37.27
Medimilk 1 / Piam	21.11	\
Mellin 1 / Mellin	43.56	41.28
Miltina 1 / Milte	39.17	31.81
Nativà 1 / Guigoz	37.60	35.91
Nidina 1 PE / Nestlé	40.89	34.50
Novalac 1 / Chiesi	36.25	31.25
Nutrilon 1 / Nutricia	42.22	38.00
Primigiorni / Plasmon	39.31	35.83
Similac Plus 1 / Syrio	36.25	32.44
Vivena 1 / Dieterba	36.00	23.31

Al momento di andare in stampa apprendiamo che la COOP sta per mettere in commercio il latte "Crescendo" in confezione da 900 g. al costo di € 9,00.