

Vaccinazioni:
stato dell'arte, falsi miti e prospettive.

Il ruolo chiave della prevenzione



Quaderni
del Ministero
della Salute



Ministero della Salute

Ministro della Salute: **Beatrice Lorenzin**

Direttore Editoriale: **Gaetana Ferri**

Direttore Responsabile: **Paolo Casolari**

Comitato di Direzione

Silvio Borrello (Direttore Generale Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari); **Andrea Urbani** (Direttore Generale della Programmazione Sanitaria); **Massimo Casciello** (Direttore Generale della Digitalizzazione, del Sistema Informativo Sanitario e della Statistica); **Giuseppe Celotto** (Direttore Generale del Personale, dell'Organizzazione e del Bilancio); **Gaetana Ferri** (Direttore Generale della Comunicazione e dei Rapporti Europei e Internazionali); **Ranieri Guerra** (Direttore generale della Prevenzione Sanitaria); **Giovanni Leonardi** (Direttore Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità); **Romano Marabelli** (Segretario Generale); **Marcella Marletta** (Direttore Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico); **Daniela Rodorigo** (Direttore Generale degli Organi Collegiali per la Tutela della Salute); **Giuseppe Ruocco** (Direttore Generale della Sicurezza degli Alimenti e della Nutrizione); **Rossana Ugenti** (Direttore Generale delle Professioni Sanitarie e delle Risorse Umane del Servizio Sanitario Nazionale); **Giuseppe Viggiano** (Direttore Generale della Vigilanza sugli Enti e della Sicurezza delle Cure)

Quaderni del Ministero della Salute © 2017

Testata di proprietà del Ministero della salute

A cura della Direzione Generale della Comunicazione e dei Rapporti Europei e Internazionali, Lungotevere Ripa 1, 00153 Roma Registrato dal Tribunale di Roma, Sezione per la stampa e l'informazione, al n° 82/2010 del Registro della Stampa, Decreto del 16.03.2010, Direttore responsabile Dott. Paolo Casolari (DM del 12.2.2010)

ISSN: 2038-5293

Chiuso e pubblicato on line sul portale del Ministero www.salute.gov.it e sul sito www.quadernidellasalute.it nel mese di marzo 2017

Editing e grafica: NanoShare srl

Riproduzione e stampa: Centro stampa del Ministero della salute

Pubblicazione fuori commercio; tutti i diritti sono riservati compresi quelli di traduzione in altre lingue; nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, comprese fotocopiatrice, registrazione o sistemi di archiviazione informazioni, senza il permesso scritto dell'Editore

PANEL SCIENTIFICO

Coordinamento

Dott. **Ranieri Guerra** (*Direttore generale della prevenzione sanitaria del Ministero della Salute*), Prof. **Walter Ricciardi** (*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità*), Prof.ssa **Roberta Siliquini** (*Presidente del Consiglio Superiore di Sanità del Ministero della Salute*)

Dott. **Fortunato Paolo D'Ancona**, Dott.ssa **Stefania Iannazzo** (*Ministero della Salute*); Prof. **Giovanni Rezza**, Dott.ssa **Caterina Rizzo**, Dott.ssa **Paola Stefanelli** (*Istituto Superiore di Sanità*); Dott. **Andrea Poscia**, Dott.ssa **Chiara de Waure**, Prof. **Marialuisa Di Pietro**, Dott.ssa **Adele Anna Telemann**, Dott.ssa **Leuconoe Grazia Sisti**, Dott.ssa **Michela Cicconi** (*Università Cattolica del Sacro Cuore*); Dott.ssa **Sara Boccalini**, Prof. **Paolo Bonanni** (*Università degli Studi Firenze*); Prof.ssa **Donatella Panatto**, Dott.ssa **Daniela Amicizia**, Dott.ssa **Lucia Arata**, Dott.ssa **Francesca Zangrillo**, Prof. **Roberto Gasparini** (*Università degli Studi di Genova*); Prof. **Alberto Mantovani** (*Humanitas University*); Prof. **Francesco Vitale**, Dott. **Claudio Costantino**, Dott. **Vincenzo Restivo**, Dott. **Walter Mazzuco** (*Università degli Studi di Palermo*); Prof. **Paolo Villari**, Dott.ssa **Giovanna Adamo**, Dott.ssa **Carolina Marzuillo**, Dott.ssa **Giulia Sturabotti** (*Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*); Prof. **Francesco Saverio Mennini**, Prof.ssa **Elisabetta Franco**, Prof. **Augusto Panà** (*Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"*); Dott.ssa **Ketty Vaccaro** (*Censis*); Dott. **Antonio Ferro**, Prof. **Paolo Castiglia**, Dott. **Andrea Siddu**, Prof. **Carlo Signorelli** (*Comitato di direzione di VaccinarSi*), Dott. **Claudio Barnini** (*giornalista*)



Vaccinazioni: stato dell'arte, falsi miti e prospettive. Il ruolo chiave della prevenzione

Indice

Prefazione istituzionale	pag. VII
1. I vaccini ieri, oggi e domani	pag. 1
2. Le malattie prevenibili da vaccinazione i numeri in Italia	pag. 11
3. Eradicare le malattie infettive. Successi e sfide	pag. 49
4. L'attuale offerta vaccinale: il Nuovo Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale 2017-2019	pag. 61
5. I luoghi della vaccinazione: scuola, ospedale, lavoro	pag. 77
6. Il valore etico della vaccinazione	pag. 95
7. Il valore economico e sociale della vaccinazione e della prevenzione	pag. 105
8. La sicurezza dei vaccini	pag. 113
9. "I falsi miti" e le Testimonianze	pag. 129
10. L'esperienza di "VaccinarSi"	pag. 135
11. Il mondo delle APP - informare, coinvolgere e ricordare	pag. 145
12. La frontiera delle nuove patologie che si possono combattere e debellare con le vaccinazioni	pag. 153



Prefazione

Le vaccinazioni sono da sempre considerate, nell'ambito della prevenzione delle malattie infettive, uno strumento dalla comprovata efficacia, costo-efficacia e sicurezza.

Grazie alla loro scoperta e al loro utilizzo alcune malattie, come il vaiolo, sono state eradiccate, mentre altre sono state controllate al punto di non rappresentare più un problema di sanità pubblica, consentendo di salvare milioni di vite e prevenire innumerevoli casi di malattie e di relative complicanze.

Secondo i dati forniti dall'Organizzazione mondiale della sanità (Oms), l'introduzione delle vaccinazioni ha portato al dimezzamento dei decessi imputabili alle più note malattie prevenibili da vaccino, consentendo di evitare ogni anno tra i 2 ed i 3 milioni di decessi.

Eppure le malattie prevenibili da vaccino sono ancora oggi responsabili di milioni di decessi nel mondo e oltre 19 milioni di bambini, uno ogni 5, non hanno ricevuto le vaccinazioni contro difterite, tetano e pertosse, lasciandoci ancora lontani dal raggiungimento degli obiettivi, nazionali e locali, fissati dal primo piano decennale di implementazione delle vaccinazioni, la *Global Immunization Vision and Strategy (GIVS) 2006-2015*.

Proprio per tale ragione, i 194 Stati membri dell'Assemblea mondiale della sanità hanno adottato, nel 2012, il piano mondiale per le vaccinazioni 2011-2020 che, tra i suoi ambiziosi obiettivi, si prefigge di raggiungere entro il 2020: una copertura vaccinale del 90% a livello nazionale e dell'80% nelle singole aree locali per tutte le vaccinazioni ricomprese nei piani nazionali; la riduzione di oltre i 2/3 della mortalità infantile; l'eradicazione del morbillo e della rosolia in almeno cinque regioni dell'Oms; l'eradicazione mondiale della poliomielite; la diffusione di nuovi vaccini ancora sottoutilizzati in tutti i Paesi a medio e basso reddito.

In questo contesto è stato sviluppato il Piano d'azione europeo per le vaccinazioni 2015-2020, che mira a fornire agli Stati membri una guida per la realizzazione dell'obiettivo di una regione europea libera dalle malattie prevenibili da vaccinazione.

Ciononostante queste azioni e sebbene le vaccinazioni siano universalmente riconosciute come uno degli strumenti più importanti della sanità pubblica, da alcuni anni registriamo un'allarmante riduzione delle coperture vaccinali, principalmente



a causa di campagne di disinformazione che mettono a rischio non solo la salute dei soggetti non vaccinati, ma anche la protezione della popolazione nel suo complesso, con il rischio di epidemie importanti anche da parte di microrganismi erroneamente considerati scomparsi.

Anche per questo la letteratura scientifica sta studiando sempre di più il fenomeno della vaccine hesitancy, termine di difficile traduzione in italiano che sta ad indicare un ritardo nell'adesione o un rifiuto della vaccinazione, nonostante la disponibilità di adeguati servizi vaccinali. Questo fenomeno è di difficile comprensione non solo per gli addetti ai lavori, ma anche per tutte le persone, spesso anziani o cittadini che vengono da Paesi meno fortunati, che conservano la memoria storica dei danni, soprattutto in termini di mortalità infantile, delle gravi epidemie che imperversavano prima della scoperta di vaccini e antibiotici

Spetta alle Istituzioni e agli operatori del Servizio sanitario nazionale per primi ristabilire questa memoria e difenderla dalle campagne denigratorie che, diffondendo notizie scorrette e falsi miti, mettono a rischio la salute dei cittadini italiani. Il percorso è già avviato.

Il Comitato nazionale per la bioetica (Presidenza del consiglio dei ministri) ha invitato il Governo, le Regioni e le Istituzioni competenti a moltiplicare gli sforzi perché le vaccinazioni, sia obbligatorie, sia raccomandate, raggiungano una copertura appropriata (95%). Il Ministero della salute ha sempre prestato grande attenzione a questa tematica e pubblicato numerose linee di indirizzo e materiale reperibili sul portale "www.salute.gov.it". L'ultimo Piano nazionale della prevenzione vaccinale, alla cui realizzazione hanno collaborato prestigiose società scientifiche nazionali, centri di ricerca, regioni e istituzioni, è il più recente strumento per garantire alla popolazione, indipendentemente da luogo di residenza, reddito e livello socio-culturale, i pieni benefici derivanti dalla vaccinazione. E anche i professionisti sanitari, attraverso un documento firmato da tutti gli Ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri, sono scesi in campo per denunciare i rischi derivanti dalla disinformazione e dalla ciarlataneria, a salvaguardia di tutto ciò che il codice deontologico indica come dovere etico del medico nei confronti della popolazione.

Sicuramente c'è ancora tanto da fare per rispondere con competenza e autorevolezza ai dubbi dei cittadini. E' necessario promuovere con decisione efficaci campagne di comunicazione, informazione ed educazione, finalizzate a illustrare l'importanza delle vaccinazioni a livello individuale e collettivo e a richiamare i cittadini a scelte consapevoli e corrette nel proprio stesso interesse.

Questa edizione dei Quaderni del Ministero della Salute, voluta dalle massime istituzioni nazionali deputate alla prevenzione, si propone pertanto come un testo scientificamente solido, moderno e adatto più di altri a colmare le ambiguità conoscitive esistenti su queste tematiche. Alla sua stesura hanno preso parte illustri

docenti leader nel campo delle vaccinazioni provenienti da svariate Università e professionisti attivi quotidianamente sul territorio e nella ricerca sotto il coordinamento della nostra Direzione generale per la prevenzione sanitaria, del professor Ricciardi e della professoressa Siliquini. A queste figure chiave in materia di sanità pubblica va il mio sentito ringraziamento perché il loro impegno e la loro disponibilità hanno impresso al testo un marchio di qualità che ne fa cogliere la rilevanza non solo per finalità divulgative, ma anche per il supporto alle decisioni di politica sanitaria.

La scelta e l'organizzazione dei capitoli, spaziando da argomenti più squisitamente riconducibili all'igiene tradizionale e ad altri tipici dell'igiene moderna e di estrema attualità, consentono al lettore un viaggio affascinante, mai noioso, tra il passato, il presente ed il futuro delle vaccinazioni.

Il libro, scaricabile in formato elettronico dal portale ministeriale, inizia con la descrizione dei vaccini, della loro scoperta e della loro azione sul sistema immunitario, per descrivere poi, con un approccio strettamente epidemiologico, le principali malattie prevenibili da vaccinazione. Non bisogna però dimenticare gli sforzi fatti per arrivare a eradicare alcune temute malattie infettive, né quelli che ancora ci attendono, come ad esempio la nuova sfida che spetta all'Italia per implementare il nuovo Piano nazionale per la prevenzione vaccinale.

Per poter ottenere i risultati auspicati occorrerà esplorare frontiere oggi trascurate: la scuola, l'ospedale e, più in generale, il mondo del lavoro. E' necessario ripartire dal valore etico della vaccinazione e riscoprirne i risvolti sociali ed economici per capire quanto siano "falsi" i miti che si nascondono dietro le incertezze dei cittadini italiani, spesso generate da una comunicazione scorretta. Non si può allora non presidiare il mondo della tecnologia e della comunicazione, dai mass media, vecchi e nuovi, delle app per gli smartphone e, sempre proiettati al futuro, continuare a studiare le nuove patologie che si potranno combattere e debellare con le vaccinazioni. L'argomento, affrontato con esautività e rigore, è scritto con un linguaggio comprensibile che lo rende fruibile non solo agli addetti ai lavori, ovvero tutti gli operatori sanitari, ma anche agli studenti, ai genitori, ai cittadini e a tutte le persone interessate, fornendo le conoscenze adeguate e corrette sulle malattie prevenibili attraverso le vaccinazioni per poter contrastare efficacemente le campagne di controinformazione portate avanti sulla base di "opinioni" lontane dall'evidenza scientifica.

Beatrice Lorenzin
Ministro della salute



1. I vaccini ieri, oggi e domani

Ogni minuto, nel mondo, i vaccini salvano 5 vite (Mantovani 2016). Entro il 2020, eviteranno 25 milioni di morti. I vaccini sono lo strumento di prevenzione più efficace nei confronti di malattie gravi e a volte mortali, e sono l'intervento medico a basso costo che, più di tutti, ha cambiato la salute dell'uomo. Ci hanno permesso di sconfiggere malattie devastanti, causa di disastrose epidemie ed innumerevoli morti fino al secolo scorso. Un esempio su tutti, il vaiolo: prima del vaccino, nella sola Europa mieteva 700mila vite l'anno. Oggi, i nostri figli non si vaccinano più contro questo virus, perché grazie alla diffusa pratica della vaccinazione la malattia è del tutto scomparsa (Assael 1996; Allen 2007; Kaufmann 2009; Mantovani 2016).

È merito della cosiddetta immunità di gregge: i vaccini sono uno strumento di prevenzione utile non solo per il singolo (immunità del singolo), ma per tutta la comunità (immunità di gregge): l'immunizzazione di un alto numero di persone contro una determinata malattia per un lungo arco di tempo impedisce al virus di trasmettersi, fino alla sua scomparsa definitiva se il solo ospite è l'uomo: è il caso, appunto, del vaiolo.

Radici storiche che affondano nell'antichità

La storia della vaccinologia risale a moltissimi anni fa. Il principio su cui si basano i vaccini era evidente fin dai secoli più antichi, anche se solo in

modo empirico, ossia basato sull'esperienza e non dimostrato scientificamente: il nostro organismo non dimentica l'incontro con una determinata malattia, al contrario ne conserva il ricordo. Incontrando nuovamente lo stesso agente patogeno, quindi, il nostro sistema immunitario si attiva rispondendo ad esso in modo più rapido e specifico, rendendoci così immuni a quella determinata malattia (Assael 1996; Allen 2007; Kaufmann 2009; Mantovani 2016).

Questa capacità specifica del sistema immunitario fu descritta per la prima volta dallo storico greco Tucidide nel 430 a.C., durante il racconto della cosiddetta "peste di Atene", una disastrosa epidemia - probabilmente di vaiolo o di un virus influenzale altamente mortale - che colpì la città greca all'inizio della guerra del Peloponneso¹. « [...] coloro che si erano salvati dall'epidemia [...] per se stessi non avevano più nulla da temere: il contagio infatti non colpiva mai due volte la stessa persona, almeno non in forma così forte da risultare mortale²».

In tutto l'Oriente, e non quindi solo in Grecia, la consapevolezza che aver contratto una malattia infettiva proteggeva da un successivo contagio portò ad utilizzare rudimentali strategie di vaccinazione contro uno dei più grandi flagelli della storia, il vaiolo.

¹ 431-404 a.C.

² La guerra del Peloponneso, libro II, 51.6



Basandosi sul principio empirico dell'immunizzazione, Cinesi, Turchi e Indiani svilupparono la cosiddetta "variolazione" o "variolizzazione", ossia una pratica di prevenzione che consisteva nell'infeettare volontariamente le persone, con la speranza di causare una malattia di forma lieve che conferiva poi immunità.

I primi ad utilizzare la variolazione furono con tutta probabilità gli abitanti della Cina: per proteggere i membri della famiglia imperiale, i medici al servizio della dinastia Sung³ facevano aspirare loro, dal naso, croste secche di pustole del vaiolo di persone malate.

Nel XVII secolo la variolizzazione si diffuse verso l'Occidente. Gli abitanti del Caucaso - i Circassi - infettavano volontariamente le donne per evitare che il vaiolo le sfigurasse, inoculando loro, sotto cute, materiale prelevato dalle pustole di malati. Successivamente, l'inoculazione si diffuse fino in Grecia ed in Tessaglia.

Intorno al 1720 la variolizzazione venne introdotta anche nell'Europa occidentale. Decisivo fu l'esempio della scrittrice e aristocratica inglese **Lady Mary Wortley Montagu**, moglie dell'ambasciatore britannico a Costantinopoli, che fece "variolizzare" il suo primo figlio con l'inoculazione, attraverso graffi sulla cute, di materiale prelevato dalle pustole di persone affette da una forma lieve di vaiolo, e successivamente si batté per far introdurre tale pratica anche in Inghilterra.

Tutte queste strategie basate su estratti di vaiolo erano altamente rischiose: il salto di qualità che rese la vaccinazione una pratica sicura avvenne alla fine del 1700 grazie ad Edward Jenner, medico e naturalista britannico.

In un paese di campagna vicino a Bristol, osservò che le mungitrici a contatto con le pustole di mucche affette dal vaiolo vaccino erano immuni dalla forma umana di questa malattia. Per validare la sua impressione Jenner inoculò, tramite il fluido

prelevato dalle pustole di una mucca malata, il vaiolo vaccino in un bimbo di 8 anni, James Phipps, figlio di contadini. Successivamente mise più volte in contatto con il vaiolo umano il bambino, che ne rimase immune. In questo modo Jenner diede valore scientifico alla tesi che l'infezione con la forma vaccina della malattia - lieve per l'uomo! - conferisse immunità al vaiolo umano. Di qui l'origine del nome «vaccino»: letteralmente, «delle mucche».

Dopo l'esperimento di Jenner, dunque, la variolazione basata sul virus umano fu sostituita da quella assai meno rischiosa - perché basata sul virus bovino - della stessa pratica. E l'utilizzo della vaccinazione si diffuse ampiamente, per quanto con modalità oggi sicuramente discutibili, se non inaccettabili, dal punto di vista morale. L'esperimento stesso di Jenner - esporre intenzionalmente un bambino ad una malattia mortale - oggi ci farebbe rabbrivire, così come il fatto che, successivamente, la sicurezza dei vaccini venisse testata sui galeotti.

In Italia la pratica della vaccinazione si diffuse soprattutto grazie a Luigi Sacco, che dal 1799 promosse l'utilizzo capillare dell'antivaiolosa a Milano, Bologna e Firenze. Utilizzò un ceppo di vaiolo bovino isolato da mucche bruno-alpine tipiche della pianura padana, che fece anche sbarcare in America. Ovviamente insieme al vaccino.

La diffusione della vaccinazione contro il vaiolo è stata una delle più grandi innovazioni mediche di tutti i tempi. Ha avuto un impatto davvero straordinario sulla salute umana, tanto che oggi facciamo quasi fatica a ricordare cosa sia questa malattia, dichiarata eradicata dall'OMS nel 1980: nel nostro Paese, la vaccinazione antivaiolosa è stata sospesa nel 1977 e poi abrogata nel 1981. Addirittura, ci si chiede se sia o meno il caso di distruggere gli ultimi stock di questo virus ancora presenti, negli USA e in Russia, presso i laboratori

³960-1127 d.C.

di ricerca di due organizzazioni internazionali: farlo potrebbe essere rischioso, perché il vaiolo potrebbe comunque tornare utile per studi futuri. Il nostro rapporto con il mondo dei microbi, infatti, è sempre in continua evoluzione oltre che pieno di incognite.

Nonostante l'indiscusso successo, tuttavia, per lungo tempo la pratica della vaccinazione non è stata estesa ad altre malattie oltre il vaiolo. Questo perché il suo sviluppo era totalmente empirico, e solo nella seconda metà dell'800 trovò basi scientifiche, metodologiche e concettuali.

Lo studio del sistema immunitario e del funzionamento dei meccanismi dell'immunizzazione consentì a Louis Pasteur, considerato il fondatore della moderna Microbiologia, e ad altri giganti della Medicina e dell'Immunologia di mettere a punto una vera e propria "teoria dell'immunità". Su questa base, la vaccinazione fu estesa ad altre malattie infettive, portando a sconfiggere vere e proprie piaghe sociali come poliomielite e difterite.

Pur avendo seguito per lungo tempo una strada esclusivamente propria, prevalentemente empirica, la Vaccinologia è stata poi profondamente influenzata da scoperte di base dell'Immunologia, che le hanno consentito di evolversi con rapidità e si sono concretamente tradotte, nel tempo, in modi diversi di fare i vaccini.

I riflessi dell'evoluzione tecnologica sui vaccini

I vaccini agiscono utilizzando i nostri meccanismi di difesa naturali: simulando il primo contatto con un agente infettivo (virus o batterio) stimolano le cellule del sistema immunitario ad attivarsi contro di esso e a ricordarlo. Così, in caso di nuovo contatto con il microbo, le nostre difese naturali lo neutralizzano immediatamente, senza che si manifestino i sintomi della malattia infettiva e le sue possibili conseguenze.

I vaccini sono costituiti da una piccola quantità di virus o batteri "attenuati", ossia vivi ma modificati in modo da non essere più attivi o aggressivi, oppure addirittura "inattivati" (uccisi) e dunque non più in grado di causare malattia ma capaci comunque di stimolare una risposta immunitaria.

Emblematico il caso dei vaccini contro la poliomielite: negli anni 50/60 ne furono realizzati due, diversi ma ugualmente efficaci e tuttora in uso, basati rispettivamente su una dose di poliovirus inattivati da iniettare (quello messo a punto da Jonas Salk) e su poliovirus vivi attenuati (quello orale sviluppato da Albert Sabin). Via via, grazie alla rivoluzione messa in atto dalla Biologia Molecolare e dalle tecniche di manipolazione del DNA, si sono prodotti vaccini sempre più sicuri e con effetti collaterali minori, perché realizzati utilizzando non più i germi ma solo alcune loro molecole. Ad esempio, è il caso della vaccinazione contro il virus dell'epatite B.

Alcuni vaccini, invece, non contengono i germi bensì un loro prodotto. Una tossina, ad esempio: una proteina tossica che il patogeno produce causando danno al nostro organismo. È il caso di difterite, tetano e pertosse. Per queste malattie, quindi, i vaccini sono basati sulla tossina in questione, che viene inattivata chimicamente (anatosina) o modificandone il gene. Nel vaccino contro la pertosse, in particolare, la tossina viene resa non più tossica, e quindi meno rischiosa da utilizzare, con tecniche di Ingegneria Genetica grazie ad un lavoro pionieristico effettuato da Rino Rappuoli, pioniere della Ricerca italiana nel settore dei vaccini.

Il ruolo degli adiuvanti

Il nostro sistema immunitario scatena una risposta mirata e specifica contro i patogeni, inattivati o attenuati, i loro componenti antigeniche o le tossine, contenuti nel vaccino. Per questo, ad esempio, il vaccino contro l'epatite B protegge contro



l'epatite B ma non contro l'epatite A, e viceversa. Entrambi questi vaccini, inoltre, non proteggono contro l'epatite C.

Per far funzionare un vaccino, di per sè non bastano il germe, una parte di esso o una tossina da esso prodotta. È necessario anche un "aiutino", il cosiddetto adiuvante. Charles Janeway anni fa disse che i suoi colleghi immunologi avevano nel cassetto un "piccolo sporco segreto" (*dirty little secret*): sapevano che la risposta immunitaria specifica - su cui si basano i vaccini - può essere indotta solo dopo aver attivato l'immunità innata, ossia la parte delle nostre difese che per prima si mette in moto quando veniamo a contatto con un patogeno. È proprio questo il ruolo degli adiuvanti nei vaccini: trasmettere un segnale di allarme alle cellule sentinella (dendritiche) della nostra immunità, che si attivano e fanno partire le risposte immunitarie.

L'allume o sale di alluminio è stato il primo adiuvante introdotto in uso clinico, negli anni '20. È stato anche, fino a poco tempo fa, l'unico utilizzato. In questo settore, infatti, fino al primo decennio di questo secolo, non è stato fatto alcun progresso: solo la maggior comprensione delle modalità di azione degli adiuvanti e l'identificazione dei recettori dell'immunità innata (come i recettori Toll), una sorta di "interruttori" in grado di attivare le nostre difese, ha consentito - e d'ora in poi consentirà sempre più - di sviluppare nuovi adiuvanti, oggi utilizzati o in procinto di essere introdotti in uso clinico.

Abbiamo un disperato bisogno di adiuvanti diversi. Adiuvanti efficaci che consentano di ridurre l'utilizzo del principio attivo del vaccino, e dunque di disporre di quantità sufficienti di vaccino per tutti anche in situazioni di emergenza, quali la presenza di un virus influenzale aggressivo come "la Spagnola" o Ebola.

Ma ci servono anche adiuvanti nuovi, che permettano di attivare e indirizzare al meglio, in modo più mirato, la risposta immunitaria.

I vaccini utilizzati oggi innescano, in risposta ad

un determinato antigene, la produzione di anticorpi. Questi, però, non sono che una delle tante armi a disposizione del sistema immunitario: sanno identificare i virus al di fuori delle cellule, ma non riconoscono una cellula infettata (come invece fanno, ad esempio, i linfociti T CD8+, attivi contro molti virus e tumori). Fondamentale, dunque, imparare ad attivare difese diverse a seconda dei patogeni. Con adiuvanti differenti e vaccini innovativi. Si tratta di una svolta indispensabile per mettere a punto vaccini più efficaci, che aiutino sia l'attivazione sia la memoria del sistema immunitario, stimolandolo in modo più mirato.

Ci vuole memoria

Essenziale per il funzionamento dei vaccini è infatti anche la memoria di cui il sistema immunitario è dotato. E di cui, purtroppo, ancora non comprendiamo i meccanismi fino in fondo. Conoscerli è fondamentale per sviluppare nuove classi di vaccini che offrano una protezione a lungo termine, idealmente per tutta la vita, senza bisogno di richiami. Le nostre difese, infatti, non ricordano allo stesso modo tutti gli incontri con i patogeni: per questo non tutti i vaccini disponibili garantiscono una protezione a vita.

Per capire l'importanza della memoria immunitaria è emblematico il caso del vaccino contro *Neisseria meningitidis* o meningococco, batterio responsabile della meningite (Rappuoli and Adem 2011). Ne esistono ceppi diversi (es. A, B, C, Y, W135), presenti in aree geografiche differenti. E sono tutti altamente infettivi.

La meningite ancora oggi fa paura: anche nei Paesi più industrializzati e ricchi, la sua comparsa ad esempio in una scuola, genera un'ondata di allarme - oltre che panico - seguita da misure di contenimento. Recentissimo il caso della Toscana, ad esempio.

Ancora peggiore la situazione nei Paesi più poveri, in particolare nelle aree dove le epidemie sono ricorrenti, come l'Africa Sub-sahariana (definita "fa-

scia della meningite” perché colpita dalla malattia con frequenza elevatissima e cadenza regolare) (Rappuoli and Aderem 2011; Maurice 2015). Il vaccino, introdotto di volta in volta dagli organismi internazionali, rappresenta l’unico modo per tenere le epidemie sotto controllo. Tuttavia, quello disponibile fino a poco tempo fa non dava memoria a lungo termine: non garantendo una protezione duratura, quindi, non era in grado di risolvere definitivamente il problema.

Ora, invece, è stato sviluppato un vaccino più evoluto, definito “coniugato”: basato, oltre che sulla parte zuccherina del meningococco, capace di attivare le cellule di difesa dell’organismo (in particolare i linfociti B), anche su una proteina che stimola le cellule T di memoria. I primi risultati mostrano una protezione più a lungo termine.

Questo approccio non si è potuto applicare al meningococco di tipo B, che ha costituito a lungo un problema di ricerca. Il problema costituito dal meningococco di tipo B è stato risolto grazie ad un approccio innovativo, la *Reverse Vaccinology* o Vaccinologia rovesciata, messa a punto ancora una volta in Italia da Rino Rappuoli (Rappuoli and Aderem 2011). Per identificare il bersaglio contro cui mirare il vaccino, la *Reverse Vaccinology* non parte più dal germe o dai suoi componenti, bensì dal sequenziamento del genoma.

Grazie alla Genomica, dunque, la Vaccinologia sta vivendo una nuova era. Non solo. Oggi stiamo assistendo ad un ulteriore passo in avanti: la Biologia sintetica, che permette di ricreare un germe artificialmente - e rapidamente - partendo dalla sequenza del suo materiale genetico, per studiarlo ed utilizzarlo come bersaglio. Per ora è una frontiera, ma è anche una grande opportunità per affrontare le minacce costituite da patogeni nuovi.

La sfida dei vaccini terapeutici

Ai vaccini, dunque, non mancano certo le prospettive future. Già oggi - ed è questo il cambiamento più grande rispetto al passato - non sono

più solo un’arma per prevenire e controllare le malattie infettive. Offrono anche applicazioni preventive contro alcuni tumori. Due vaccini di questo tipo sono già in uso: contro l’epatite B, efficace per prevenire la quota di cancri del fegato correlati all’infezione da virus dell’epatite B (HBV), e contro il Papilloma virus (HPV, Human Papilloma Virus) che provoca il tumore della cervice uterina nelle donne, e nei maschi il carcinoma anale e alcune neoplasie della testa e del collo. In entrambi i casi, tuttavia, i vaccini non sono mirati direttamente contro il cancro, bensì contro i virus che ne sono causa. Il passo successivo, ora, è lavorare per estendere i vaccini preventivi anche ad altri tipi di tumore non causati da virus.

Senza poi dimenticare la vera sfida: i vaccini terapeutici. Strumenti basati da una parte sull’identificazione e il riconoscimento, da parte del sistema immunitario, di strutture localizzate sulla cellula tumorale; dall’altra parte, sull’utilizzo di cellule sentinella (dendritiche) in grado di innescare o riattivare la risposta immunitaria. È una speranza su cui si sta lavorando in tutto il mondo, ed anche nel nostro Paese: alcuni iniziali test clinici effettuati nella terapia del cancro della prostata suggeriscono che la strada sia percorribile.

Tuttavia, è ancora una frontiera della ricerca. Perché non solo contro il cancro, ma anche più in generale, non siamo capaci di utilizzare i vaccini in contesto terapeutico. Neppure contro gli agenti infettivi, bersagli in teoria più semplici perché - a differenza delle cellule tumorali - molto diversi dalle nostre cellule e pertanto più facilmente riconoscibili dal sistema immunitario.

Se gli studi in ambito oncologico avranno successo, potranno fare da battistrada per approcci di tipo vaccinologico ad altre malattie degenerative, come arteriosclerosi e degenerazioni del sistema nervoso centrale. Inoltre, potranno riaprire la strada all’utilizzo dei vaccini terapeutici anche nelle malattie infettive.

Si tratta di un mondo nuovo, in cui solo ora ini-



ziamo a muovere i primi passi. L'uso dei vaccini per la cura costituisce, dunque, una sfida di tipo innanzitutto scientifico, al momento confinata nei laboratori di ricerca: le prospettive sono aperte, ma c'è molta strada da fare. Indispensabile comprendere meglio il funzionamento del sistema immunitario, anche per ampliare lo spettro d'azione dei vaccini preventivi. Ad esempio, ad oggi non abbiamo strumenti efficaci contro tubercolosi e malaria, e neppure contro l'HIV, il virus responsabile dell'AIDS, particolarmente subdolo perché utilizza le molecole del sistema immunitario per infettarci e diffondersi al nostro interno (Clemens et al. 2010; Moss and Griffin 2012; Simons et al. 2012; Mello et al. 2015; Mina et al. 2015; Morens and Taubenberger 2015; Perry et al. 2015; Plotkin et al. 2015; Roberts 2015).

Chiudere la porta ai microbi: i vaccini mucosali

Lo sviluppo di nuovi vaccini deve quindi andare al di là delle strade già percorse, anche indagando molti aspetti dell'Immunologia tuttora non così noti.

I vaccini oggi disponibili stimolano il sistema immunitario a rispondere ai germi patogeni dopo che questi sono penetrati nel nostro organismo: non sono, invece, in grado di prevenire l'ingresso dei germi attraverso la loro porta d'entrata principale, ovvero le mucose, che ricoprono le cavità del nostro corpo a contatto con l'esterno (interno della bocca, delle narici, dei polmoni, dell'esofago, dello stomaco, dell'intestino, dell'uretra e della vagina). Il vaccino Sabin per la poliomielite e quello anti-tifo che vengono somministrati per bocca, costituiscono le uniche eccezioni.

A livello delle mucose si trovano cellule che hanno il compito di dare l'allarme ed attivare la risposta immunitaria più adatta (anticorpi specializzati chiamati IgA) per difendere le stesse mucose. Innescare questo specifico tipo di immunità attraverso i cosiddetti vaccini mucosali, ossia da

assumere per via orale o inalandoli attraverso il naso consentirebbe, quindi, di prevenire l'ingresso stesso dei germi nel nostro corpo. Senza contare che, nei Paesi più poveri, non dover effettuare l'iniezione per inoculare il vaccino agevolerebbe la diffusione capillare della vaccinazione.

In tutto il mondo sono numerosi i progetti di ricerca in corso, sostenuti dalle istituzioni internazionali, ed anche l'Italia ha coordinato un importante studio europeo in quest'ambito, MUVAPRED (MUCosal VACCines for Poverty RElated Diseases).

Questo tipo di vaccini costituisce, al momento, ancora una frontiera, ma si iniziano ad ottenere risultati preliminari promettenti. Uno studio effettuato in Cina su bambini, ad esempio, ha testato l'efficacia di un vaccino orale contro l'*Helicobacter pylori*. Questo batterio - che causa gastrite, ulcera peptica, adenocarcinoma gastrico e linfoma delle mucose (MALT) - infetta più della metà della popolazione mondiale: solo in Cina, ad esempio, si contano oltre 600 milioni di persone infette. Dal 1994 l'*Helicobacter pylori* è classificato dallo IARC di Lione (Agenzia di ricerca sul cancro dell'OMS) come carcinogeno per l'uomo: l'infiammazione che causa, infatti, è un elemento essenziale per il successivo sviluppo di tumori. Oggi, un vaccino mucosale potrebbe contribuire ad affrontare questo batterio ed il cancro allo stomaco. Un nuovo vaccino anticancro potrebbe, dunque, delinearsi all'orizzonte.

Condividere, per "vaccinare il mondo"

Ulteriore - ma certo non ultima - sfida legata ai vaccini è la condivisione. Il fatto che queste armi così efficaci non vengano utilizzate per chi ne ha più bisogno costituisce una delle più grandi frustrazioni di chi studia e lavora nel settore dell'Immunologia e della Vaccinologia (Clemens et al. 2010).

Non possiamo, infatti, dimenticare che ogni anno, nel mondo, ma in particolare nei Paesi in via di

sviluppo, muoiono oltre 2 milioni e mezzo di bambini per malattie prevenibili con vaccini: 2 esempi tra tutti la polmonite, che causa circa 800mila decessi, e le infezioni intestinali da Rotavirus, che provocano circa 600mila morti.

Nel mondo degli adulti, pensiamo al virus del papilloma, che causa il secondo tipo di tumore femminile più diffuso dopo quello della mammella, ed è responsabile, ogni anno, di circa 250mila morti e 400mila nuovi casi di cancro alla cervice dell'utero. L'HPV è una minaccia sia per i Paesi ricchi - dove colpisce le fasce meno abbienti della popolazione, che meno utilizzano gli strumenti di diagnosi precoce come il paptest sia, soprattutto, per i Paesi poveri, come America Latina ed Africa. Nella parte sub-sahariana di quest'ultima, per le giovani donne il cancro della cervice uterina è la prima causa di anni di vita persi. Il vaccino contro l'HPV costituisce, quindi, un grande passo avanti per la salute delle donne: indispensabile, dunque, condividerlo a livello globale.

E, come quest'ultimo, anche tutti gli altri vaccini già disponibili o che svilupperemo in futuro. È fondamentale estenderli a tutti, ricchi e poveri, bambini ed adulti, uomini e donne. Ed è altret-

tanto fondamentale far diminuire l'intervallo di tempo - attualmente 15-20 anni - che intercorre fra lo sviluppo di un nuovo vaccino ed il suo trasferimento nei Paesi poveri, dove spesso il bisogno è massimo. Solo così si potranno dare a tutti le stesse chances di salute. Questa sfida, da oltre 10 anni, vede in prima linea il GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization), partnership mondiale tra istituzioni pubbliche e privati che si pone l'obiettivo di diffondere vaccini salvavita nei Paesi poveri e sviluppare programmi di sostegno ai diversi sistemi sanitari, finalizzati alla fornitura dei vaccini (Assael 1996).

Dobbiamo sempre tenere ben presente che vaccini e immunologia costituiscono una delle più importanti assicurazioni sulla vita dell'umanità. Senza di loro, infatti, non solo tornerebbero a colpirci malattie da tempo debellate, ma non avremmo neppure un efficace scudo contro quelli che, prima o poi, ci colpiranno in futuro.

Bibliografia

- Allen, A. (2007). *Vaccine. The controversial story of medicine's greatest lifesaver.* New York, W.W. Norton & Co.
- Assael, B. (1996). *Il favoloso innesto. Storia sociale della vaccinazione.* Bari, Laterza.
- Clemens, J., J. Holmgren, et al. (2010). "Ten years of the Global Alliance for Vaccines and Immunization: challenges and progress." *Nat Immunol* 11(12): 1069-1072.
- Kaufmann, S. (2009). *The new plagues: pandemic and poverty in a globalized world.* Berlin, Paperback.
- Mantovani, A. (2016). *Immunità e vaccini.* Milano, Mondadori.
- Maurice, J. (2015). "Vaccine shortage threatens spread of meningitis in Niger." *Lancet* 385(9984): 2241.
- Mello, M. M., D. M. Studdert, et al. (2015). "Shifting Vaccination Politics--The End of Personal-Belief Exemptions in California." *N Engl J Med* 373(9): 785-787.
- Mina, M. J., C. J. Metcalf, et al. (2015). "Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality." *Science* 348(6235): 694-699.
- Morens, D. M. and J. K. Taubenberger (2015). "A forgotten epidemic that changed medicine: measles in the US Army, 1917-18." *Lancet Infect Dis* 15(7): 852-861.
- Moss, W. J. and D. E. Griffin (2012). "Measles." *Lancet* 379(9811): 153-164.
- Perry, R. T., J. S. Murray, et al. (2015). "Progress toward regional measles elimination - worldwide, 2000-2014." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 64(44): 1246-1251.
- Plotkin, S. A., A. A. Mahmoud, et al. (2015). "Establishing a Global Vaccine-Development Fund." *N Engl J Med* 373(4): 297-300.
- Rappuoli, R. and A. Aderem (2011). "A 2020 vision for vaccines against HIV, tuberculosis and malaria." *Nature* 473(7348): 463-469.
- Roberts, L. (2015). "In Vietnam, an anatomy of a measles outbreak." *Science* 348(6238): 962.
- Simons, E., M. Ferrari, et al. (2012). "Assessment of the 2010 global measles mortality reduction goal: results from a model of surveillance data." *Lancet* 379(9832): 2173-2178.

SUMMARY

Vaccines save five lives every minute according to the estimates of World Health Organization. Vaccines represent the most effective prevention tool against deadly diseases and are the low-cost clinical intervention that has had a major impact on human health fighting a wide range of diseases. Vaccines protect the individual as well as the community, a phenomenon called herd immunity. Indeed a high frequency of immunized individuals in a community prevents transmission of a pathogen to unimmunized individuals. For selected viruses this process can lead to eradication. The history of vaccinology goes back many centuries. Memory is a cardinal feature of the immune system and a foundation for vaccinology. Immunology and vaccinology are now faced with new frontiers. Molecular biology, molecular immunology, reverse vaccinology and in the future synthetic biology provide tools for innovative approaches and to address new microbial challenges. Adjuvants are a frontier in vaccinology which has its foundation in better understanding of the activation of innate and adaptive immunity. Memory and mucosal immunology are fields of study which will hopefully impact on the development of innovative vaccines. Two preventive vaccines against cancer are available, Hepatitis B and Human Papilloma Virus. In the field of cancer, and possibly infection, a challenge is represented by the development of therapeutic vaccines. Finally, no less important is the challenge of sharing. The fact that these powerful tools are not available to many who are in greater need is a matter of frustration for students of immunology and vaccinology.

2. Le malattie prevenibili da vaccinazione - i numeri in Italia

La storia delle malattie infettive in Italia, come nel resto del mondo, è stata vistosamente modificata dall'introduzione delle vaccinazioni.

Sfortunatamente non tutte le malattie sono prevenibili ma, ad oggi, disponiamo di vaccini sicuri ed efficaci per contrastare diverse malattie infettive che non riguardano solamente l'infanzia ma anche gli adulti e gli anziani. Tra queste non dobbiamo pensare di ritrovare solo ed esclusivamente malattie letali, ma anche condizioni che impattano negativamente sulla qualità di vita sia nel breve che nel lungo periodo.

Nelle pagine che seguono è possibile trovare alcune informazioni sintetiche sulle principali malattie per le quali sono disponibili in Italia dei vaccini offerti gratuitamente secondo specifiche classi di età e condizioni di rischio elencate nel

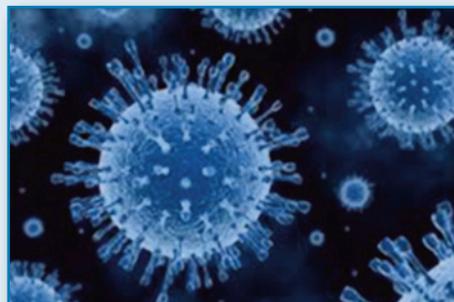
Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. In considerazione della disponibilità e dell'importanza delle vaccinazioni in tutte le età della vita, le diverse malattie saranno elencate e descritte in funzione dell'epoca a partire dalla quale le stesse sono raccomandate secondo il piano nazionale vigente.

Per agevolare la lettura, per ciascuna malattia viene presentata una scheda sintetica con informazioni riguardo alla trasmissione, alla frequenza, alla letalità e ai sintomi, seguita da un commento sull'andamento nel tempo della malattia e sull'impatto della vaccinazione. In ultimo, sono presentati dei riquadri con alcune* notizie che possono fare riflettere sul perché non bisogna "abbassare la guardia".

* Ove non altrimenti specificato, le fonti bibliografiche utilizzate nella scheda sono: Epicentro, 2016 e Calza L., 2013.

POLIOMIELITE

Agente: *Poliovirus*
Famiglia: *Picornaviridae*



Trasmissione:
fecale-orale.

Frequenza:
l'ultimo caso è stato notificato in Italia nel 1982, ma la malattia è ancora presente in Afghanistan, Nigeria e Pakistan; attualmente ci sono focolai epidemici anche in altri paesi come Guinea, Repubblica Democratica del Laos e Madagascar.

Letalità:
una percentuale compresa tra il 5% e il 10% dei bambini muore per paralisi della muscolatura respiratoria, mentre negli adulti la percentuale sale al 15-30%.

Sintomi:
febbre, mal di testa, nausea, vomito e faringite. Nel 3% dei casi il virus causa una meningite non paralitica asettica. Solo nell'1% delle persone infettate si assiste allo sviluppo della poliomielite paralitica: il virus invade il sistema nervoso portando a debolezza muscolare e paralisi flaccida acuta che in 1 caso su 200 è irreversibile. Nei casi più severi si può avere anche insufficienza respiratoria.

Caratteristiche particolari:
la sindrome post-polio (PPS) è una condizione che può colpire i soggetti portatori di esiti di poliomielite decenni dopo l'infezione iniziale. Essa è caratterizzata da debolezza muscolare, affaticamento (mentale e fisico) e dolore da deterioramento articolare, che esordisce da 15 a 40 anni dopo l'infezione iniziale. La PPS colpisce circa il 25-40% dei sopravvissuti alla polio.

POLIOMIELITE

Tra il 1939 ed il 1962, prima dell'introduzione della vaccinazione di massa, ogni anno in Italia venivano segnalati in media circa 3.000 casi di poliomielite paralitica, con un picco di 8.300 casi nel 1958. A partire dai primi anni '60, l'incidenza della malattia si è drasticamente ridotta (**Grafico 1**). L'ultimo caso in Italia da virus selvaggio si è verificato nel 1982. Essendo l'uomo l'unico ospite del virus, attraverso la vaccinazione è possibile raggiungere la sua scomparsa (eradicazione). Tuttavia, finché la malattia sarà presente anche in

un'unica area del mondo, esisterà un rischio di importazione del virus e quindi di contrarre l'infezione. Per tale motivo è necessario continuare a proteggere la popolazione con la vaccinazione. In Italia, come per difterite, tetano e pertosse, anche per la vaccinazione contro la poliomielite si è osservata nel 2014 una diminuzione della copertura al 94,7% dopo anni di mantenimento al di sopra del livello raccomandato dall'OMS (95%). Tale andamento negativo è stato confermato anche dal valore registrato per l'anno 2015 (93,4%), causando preoccupazione tra gli esperti di sanità pubblica.

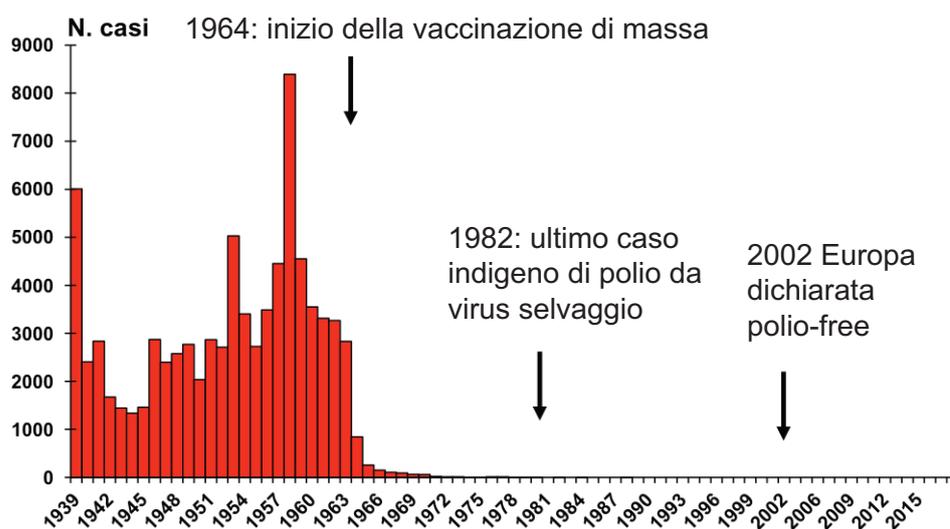


Grafico 1. Numero di casi di poliomielite paralitica in Italia. Fonte: Ministero della Salute

Polio: per non abbassare la guardia...

La drastica riduzione della poliomielite, così come l'eradicazione del vaiolo, rappresenta uno dei più grandi successi della vaccinazione e dei programmi nazionali di immunizzazione, tanto da meritare un apposito capitolo di questo volume. Eppure, a maggio 2014, l'OMS ha dichiarato la recente diffusione di poliovirus selvaggio al di fuori delle ultime aree considerate allora endemiche (Afghanistan, Pakistan e Nigeria, dichiarata dall'OMS polio-free nel settembre 2015, ma con due casi nel 2016), "un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale" tale da richiedere a tutti i viaggiatori da e per le aree colpite una completa copertura vaccinale contro la malattia. Tra i paesi ad elevato rischio di diffusione internazionale è stato incluso Israele, una nazione che conta quasi quattro milioni di turisti all'anno, di cui solo 170 mila provenienti dall'Italia. Sempre nel 2014 un'epidemia in Medio Oriente, ai confini con l'Europa, ha richiesto molte giornate di vaccinazione nazionali per arginare una eventuale diffusione della malattia.

DIFTERITE

Agente: *Corynebacterium diphtheriae*



Trasmissione:

contatto diretto con secrezioni naso-faringee e/o lesioni cutanee o, più raramente, con oggetti contaminati da secrezioni di un soggetto infetto. In passato, anche il latte non pastorizzato ha rappresentato un veicolo di infezione.

Frequenza:

l'incidenza è massima tra i 2 e i 5 anni, ma può colpire qualunque età. In Italia gli ultimi casi certi di difterite indigena risalgono agli anni '90, mentre, grazie all'alta copertura vaccinale, pochi casi si verificano in Europa ogni anno. Letalità: è del 5-10%, ma può raggiungere anche il 20% nei soggetti di età < 5 anni e > 40 anni.

Sintomi:

la malattia si caratterizza per la comparsa di un essudato e di "pseudomembrane" a livello faringeo, con ingrossamento dei linfonodi ed edema dei tessuti molli che conferisce l'aspetto di collo taurino. Se la malattia si localizza a livello laringeo è possibile il restringimento delle vie aeree con difficoltà respiratorie fino all'ostruzione ed alla morte.

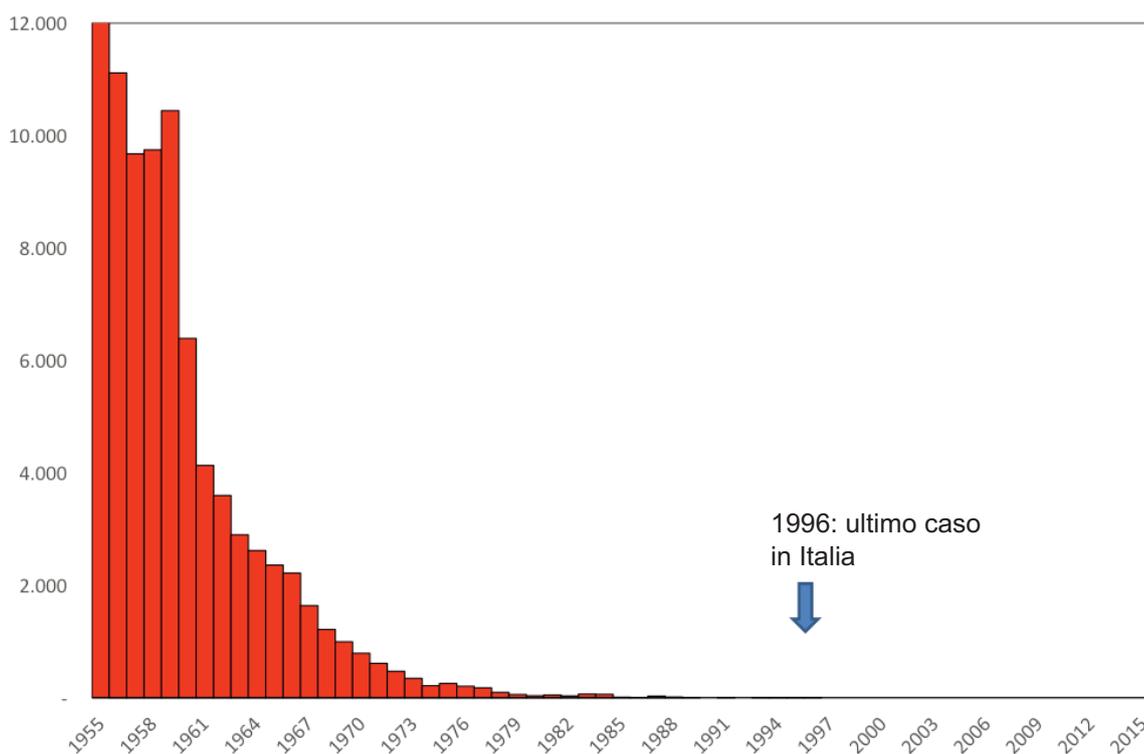
Caratteristiche particolari:

il batterio produce una tossina che, immessa nel circolo sanguigno, può rendersi responsabile di manifestazioni severe, in particolare a carico del cuore, del sistema nervoso periferico e del rene.

DIFTERITE

Grazie alle campagne di vaccinazione di massa possiamo affermare che la difterite sia scomparsa nella maggior parte dei Paesi industrializzati, con casi sporadici in soggetti non vaccinati o non vaccinati correttamente. Nel mondo la difterite è tuttavia ancora endemica in Paesi come l'ex Unione Sovietica dove, negli anni '90, è stata responsabile di una vasta epidemia con 157.000 casi e 5.000 morti. In Europa, sulla base dei dati dell'OMS e del-

l'ECDC, nel periodo 2000-2009 il tasso di incidenza è diminuito passando da 1,82 casi per milione di abitanti nel 2000 a 0,07 casi per milione nel 2009 (Monaco M., 2015). In Italia, negli anni '50, prima dell'uso esteso del vaccino, si registravano 12.000 casi annui (**Grafico 2**). Anche se la difterite non è più presente nel nostro territorio, è importante essere vaccinati poiché la malattia è ancora presente in alcune aree del mondo e potrebbe essere importata.



Nota: La vaccinazione antidifterica, disponibile in Italia dal 1929 e resa obbligatoria per i nuovi nati nel 1939, si è diffusa a partire dagli anni '50.

Grafico 2. Numero di casi di difterite in Italia. Fonte: Ministero della Salute

Difterite: per non abbassare la guardia...

In Spagna, nel 2015, dopo 30 anni di assenza di casi, un bambino di 6 anni, non vaccinato, ha contratto la malattia ed è poi deceduto. Nel 2016 è avvenuto un altro decesso in un bambino di 3 anni in Belgio. Molti paesi sono impreparati nell'assistenza clinica a questi casi, non disponendo della necessaria anti-tossina difterica.

PERTOSSE

Agente: *Bordetella pertussis*



Trasmissione:

prevalentemente per via respiratoria attraverso le goccioline di saliva emesse con la tosse, gli starnuti o anche semplicemente parlando.

Frequenza:

la pertosse è responsabile, nel mondo, di 50 milioni di casi tra i bambini di età < 5 anni. In Italia, il numero di casi è notevolmente diminuito a partire dagli anni 2000, attestandosi annualmente sotto i 1.000 per anno con un tasso di incidenza di 0,28 per 100.000 abitanti (ECDCa, 2014). Tuttavia, per quanto la segnalazione dei casi sia obbligatoria, si stima che la sottotifica sia rilevante, soprattutto a causa di difficoltà diagnostiche.

Letalità:

nei Paesi industrializzati la letalità è molto bassa, inferiore ad un caso su 1.000, mentre nei Paesi in via di sviluppo è del 3,9% negli infanti e dell'1% tra 1 e 4 anni (WHO, 2008).

Sintomi:

la malattia si caratterizza per parossismi violenti di tosse e stridore inspiratorio (motivo per cui è anche nota come tosse canina o abbaiante). Particolarmente pericolosa nei bambini al di sotto del primo anno di vita, può essere responsabile di morte per asfissia e di gravi complicanze che avvengono nel 5-6% dei casi. Tra le più temibili ricordiamo la broncopolmonite e l'encefalopatia che, oltre a risultare letale in quasi un terzo dei casi, può lasciare danni neurologici permanenti in circa la metà dei sopravvissuti.

Caratteristiche particolari:

il batterio esercita la sua azione patogena sia direttamente sia attraverso il rilascio di tossine che aumentano la produzione di muco nelle vie aeree, danneggiandole.

PERTOSSE

In Italia la pertosse si è presentata storicamente con cicli epidemici ogni 3-5 anni (**Grafico 3**). L'introduzione del vaccino cellulare, avvenuta nel 1961, ha diminuito i tassi di incidenza che, in epoca pre-vaccino e in corso di epidemie, raggiungevano anche picchi di 380 casi per 100.000 abi-

tanti. Tuttavia, è con l'introduzione del vaccino acellulare, avvenuta nel 1995, e con l'offerta gratuita del vaccino in tutte le regioni italiane a partire dal 2002 che i tassi di incidenza hanno raggiunto valori inferiori a 5 casi per 100.000 abitanti. Questo risultato ha coinciso con il raggiungimento di una copertura vaccinale di oltre il 95% (**Grafico 3**).

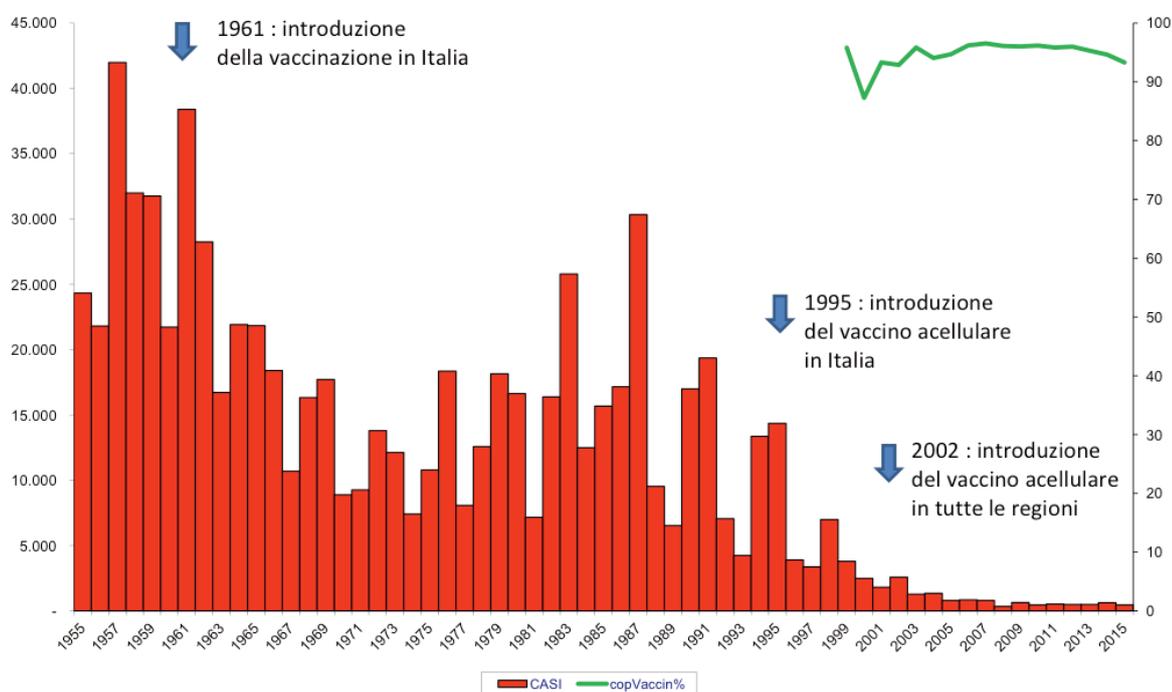


Grafico 3. Incidenza di pertosse (per 100.000) e copertura vaccinale a 24 mesi di età in Italia. Fonte: Ministero della Salute

Pertosse: per non abbassare la guardia...

Nell'ottobre del 2015 una bimba di un mese (non ancora in età da vaccino) è morta di pertosse a Bologna.

TETANO

Agente: *Clostridium tetani*



Trasmissione:

contatto con terriccio e materiale contaminato da spore tramite ferite, abrasioni ed altre soluzioni di continuo della pelle. Situazioni a rischio sono rappresentate anche da morsi di animali, ustioni, uso di droghe endovena e, ormai meno frequentemente, recisione di cordone ombelicale con strumenti contaminati (tetano neonatale).

Frequenza:

l'incidenza attuale in Italia è inferiore a 1 caso su 1 milione di abitanti, con i soggetti di età superiore ai 64 anni maggiormente interessati dalla malattia.

Letalità:

varia dal 20 al 70% con i valori più alti alle due estremità della vita. In Italia, dove la maggioranza dei casi si verifica negli anziani, la letalità media è circa il 30-35%, raggiungendo il 43% nei soggetti > 65 anni (Progetto @SCO-SIMG, 2016).

Sintomi:

aumento del tono muscolare localizzato al sito di penetrazione delle spore (tetano localizzato) o esteso a tutti i muscoli del corpo (tetano generalizzato). Nel tetano generalizzato i primi muscoli ad essere interessati sono quelli masticatori (trisma) e mimici del volto la cui contrattura determina un'espressione caratteristica nota come *risus sardonius*. L'ipertono può interessare anche i muscoli spinali, comportando inarcamento del dorso, e quelli dell'addome e degli arti. Nel tetano generalizzato all'ipertono muscolare si accompagnano gli spasmi, contrazioni parossistiche della muscolatura, e possono comparire anche febbre alta, sudorazione profusa, tachicardia, instabilità pressoria e, nei casi più gravi, aritmie cardiache. Gli spasmi dei muscoli laringei e della muscolatura toracica possono causare asfissia e morte.

Caratteristiche particolari:

il batterio è presente nell'intestino dell'uomo e degli animali, ed è eliminato con le feci nell'ambiente. Può sopravvivere decine di anni sotto forma di spore molto resistenti ad agenti fisici e chimici. In condizioni di mancanza di ossigeno le spore germinano e producono una tossina, la tetanospasmina, responsabile della sintomatologia.

TETANO

Il tetano è diffusamente presente in Paesi come India, Filippine, Africa, Vietnam, Bangladesh e Pakistan. Sebbene l'Italia risulti come uno dei paesi Europei con la più alta incidenza, il quadro epidemiologico è stato modificato dall'introduzione del vaccino, reso obbligatorio nel 1938 per i militari, nel 1963 per i bambini al secondo anno di vita e nelle categorie a rischio (allevatori, agricoltori) e anticipato infine al primo anno di vita nel 1968 (Epicentro, 2015). La vaccinazione estesa ha fatto sì che il numero totale di casi si sia ridotto dell'86% dalla metà degli anni '50 (Mandolini D., 2002). Tra il 2001 e il 2010 sono stati notificati in Italia

594 casi di tetano, per una media annuale di 59 casi circa e 21 decessi (Filia A., 2014) principalmente tra gli anziani. Negli ultimi anni, il numero di casi è diminuito (**Grafico 4**). Il tasso di incidenza riportato nel 2015 è stato di 0.03 per 100.000 abitanti.

Per difterite, tetano e pertosse è disponibile, come anticipato, un vaccino combinato. La copertura vaccinale è stata mantenuta a un livello ottimale per anni. Tuttavia, nel 2014, per la prima volta negli ultimi 15 anni, essa è pericolosamente scesa sotto il livello raccomandato, attestandosi al 94,8%. Ancora minore, 93,6%, il valore registrato nell'anno 2015.

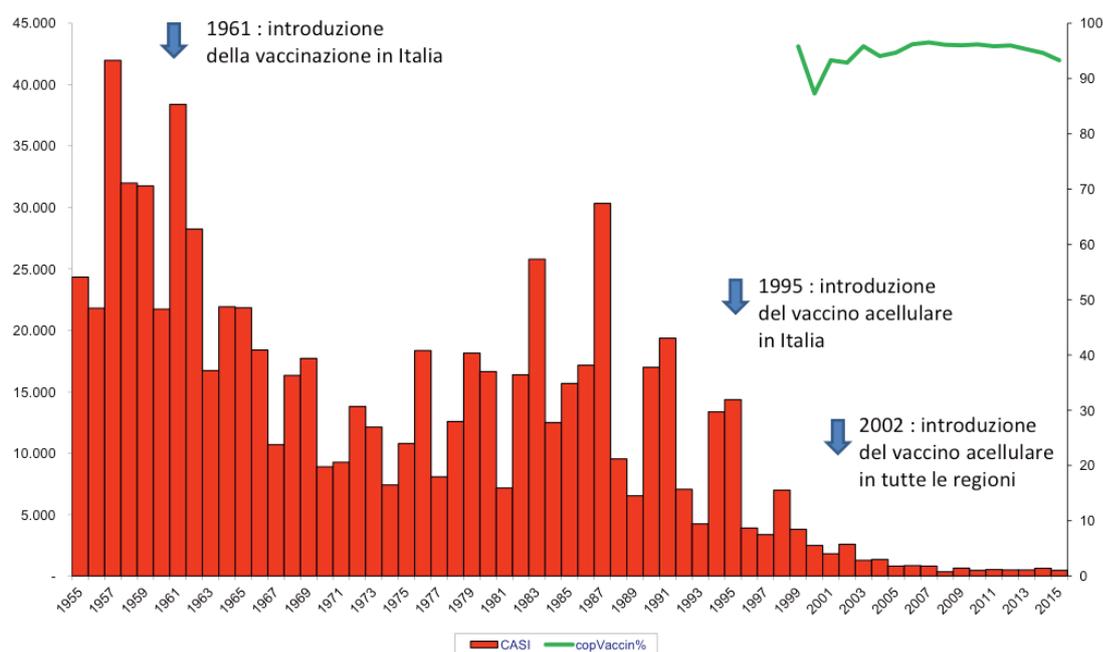


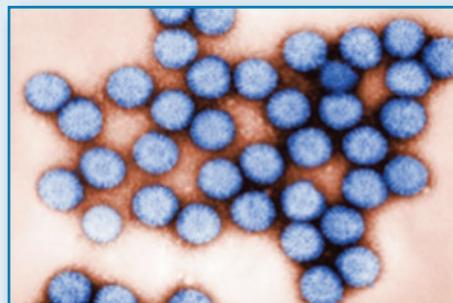
Grafico 4. Numero di casi di Tetano e copertura vaccinale a 24 mesi, in Italia. Fonte: Ministero della Salute

Tetano: per non abbassare la guardia...

Nonostante la diminuzione osservata negli ultimi decenni, l'incidenza del tetano in Italia è circa 10 volte superiore alla media europea e statunitense, tanto che l'Italia è il primo Paese europeo per numero di casi notificati.

GASTROENTERITE DA ROTAVIRUS

Agente: *Rotavirus*
Famiglia: *Reoviridae*



Trasmissione:

principalmente via oro-fecale, ma anche per via respiratoria, per contatto interpersonale e attraverso il contatto con superfici contaminate.

Frequenza:

i rotavirus infettano quasi ogni bambino entro i 3-5 anni di età e sono la principale causa mondiale di diarrea severa in bambini di età < 5 anni. L'infezione è ubiquitaria e nei Paesi a climi temperati mostra una stagionalità caratteristica con picchi tipicamente invernali. In Italia è stato stimato che le gastroenteriti acute da rotavirus colpiscono più di 400.000 bambini al di sotto dei 5 anni (Favaretti C., 2014).

Letalità:

è di 86 morti per 100.000 nei bambini < 5 anni di età e differisce considerevolmente da nazione a nazione (WHOa, 2016). Infatti, circa il 90% di tutte le morti per rotavirus avviene in Paesi in via di sviluppo. In gran parte dei Paesi sviluppati, compresa l'Italia, il tasso di letalità è inferiore a 1 caso su 100.000. L'infezione da rotavirus è responsabile di circa il 5% di tutte le morti infantili.

Sintomi:

dopo un breve periodo di incubazione, l'inizio è improvviso con febbre, vomito, dolore addo-

minale e diarrea acquosa. La diarrea e il vomito possono durare da 3 giorni ad oltre una settimana e, senza un adeguato reintegro di fluidi, possono causare disidratazione severa con squilibri idro-elettrolitici che possono condurre a shock e morte. Nella maggior parte dei casi il recupero è completo ma i bambini < 1 anno di età sono a maggior rischio di decesso laddove l'assistenza medica non è adeguata.

Caratteristiche particolari:

il batterio attacca, distruggendole, le cellule dell'intestino tenue, responsabili del riassorbimento di acqua, causando la severa manifestazione diarroica.

In Italia l'epidemiologia delle gastroenteriti virali è difficilmente determinabile anche perché la malattia spesso non richiede l'intervento del medico; tuttavia, pur non rappresentando direttamente una misura di incidenza, il rapporto del 2014 della rete di sorveglianza dei genotipi di rotavirus circolanti in Europa *EuroRotaNet* indicano che l'Italia, nel periodo settembre 2006 - agosto 2014, ha fatto registrare il maggior numero di isolamenti (8.221). Lo stesso rapporto riporta che il numero di casi è diminuito in tutte le nazioni che avevano introdotto la vaccinazione (Eurorotanet, 2014).

GASTROENTERITE DA ROTAVIRUS

I dati di copertura vaccinale in Italia non sono disponibili, poiché il vaccino, al 2016, è stato offerto gratuitamente solo in alcune regioni. I risultati ottenuti in Sicilia, la regione che per prima ha inserito la vaccinazione nel calendario regionale, dopo il primo anno dall'introduzione della vaccinazione (2012) e con una copertura vaccinale del 35%, rilevano una sostanziale riduzione del tasso di ospe-

dalizzazione per gastroenterite da rotavirus (-39,3% nei bambini < 2 anni e -48,3% nei bambini < 11 mesi), in linea con quanto avvenuto in altri Paesi (Costantino C., 2015). L'infezione da rotavirus comporta considerevoli costi, stimati tra 67 e 80 milioni di euro in Italia, dovuti principalmente alla diminuzione della produttività per assenza lavorativa dei familiari (Giaquinto C., 2007).

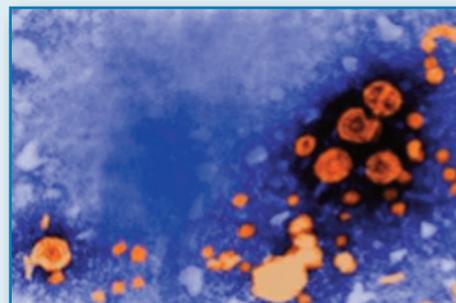
Gastroenterite da Rotavirus: per non abbassare la guardia...

Un'indagine recente pubblicata da *Il Sole24oreSanità* riporta che ogni 2 ore nei pronto soccorsi italiani viene ricoverato un bambino per infezione da rotavirus. I numerosi accessi in pronto soccorso che si verificano durante le epidemie di rotavirus causano notevoli disagi di gestione, come verificatosi l'estate del 2015 all'Ospedale Pediatrico Santobono di Napoli che ha riportato punte giornaliere di accessi in pronto soccorso anche di 400 bambini (Santobono, emergenza rotavirus: 400 accessi giornalieri al pronto soccorso. Reperibile su www.ilmattino.it dell'8 agosto 2015).

EPATITE B

Agente: *Virus dell'epatite B*

Famiglia: *Hepadnaviridae*



Trasmissione:

via sessuale e materno-fetale o parenterale (i.e. scambio di siringhe contaminate, punture con aghi o ferite con strumenti contaminati da sangue infetto).

Frequenza:

l'Italia è un paese ad endemia intermedia, con circa l'1-3% della popolazione che risulta portatore cronico del virus.

Letalità:

l'epatite acuta fulminante porta a morte nel 90% circa dei casi. La letalità in caso di cirrosi scompensata raggiunge l'85% a 5 anni, mentre quella per epatocarcinoma l'83-84% (AIOM, 2015).

Sintomi:

l'infezione da epatite B è, nella maggior parte dei casi, asintomatica. L'esordio di malattia è insidioso con disturbi addominali, nausea, vomito e ittero non sempre presente. Per contro, la malattia può avere decorso fulminante (0,5-1% dei casi) con insufficienza epatica nel giro di pochi giorni o evolvere in infezione cronica con danno persistente della funzionalità del fegato. L'epatite cronica può progredire in cirrosi epatica nel 20% dei casi, con un conseguente rischio di evoluzione tumorale dell'1-4% l'anno.

Caratteristiche particolari:

la frequenza dell'evoluzione da forma acuta a forma cronica differisce a seconda dell'epoca in cui si contrae l'infezione: negli adulti la cronicizzazione avviene nel 5-10% mentre nei bambini nel 60-70% dei casi e nei neonati addirittura nel 90% (Calza L., 2013).

EPATITE B

L'epatite B è endemica in molti Paesi, compresa l'Italia. Dall'introduzione della vaccinazione, iniziata nel 1988 per soggetti appartenenti a gruppi ad alto rischio, divenuta obbligatoria nel 1991 per tutti i nuovi nati - e per i dodicenni fino alla saldatura delle due coorti, quindi mantenuta nei soli nati a partire dal 2004 -, il numero di nuovi casi di malattia è decresciuto notevolmente - in particolare modo nelle classi fino ai 35 anni di età che hanno usufruito della vaccinazione - (**Grafico 5**), con una stabilizzazione del tasso d'incidenza al di

sotto di 1 caso per 100.000 abitanti. In questi ultimi anni circa il 20% delle infezioni acute rilevate in Italia ha riguardato migranti provenienti da aree ad alta endemia, in particolare dall'Europa orientale e dall'Africa (SEIEVA, 2015).

In Italia la copertura vaccinale media negli anni 2002-2013 si è mantenuta al di sopra del 95%, anche se si è osservata una marcata diminuzione nel 2014, quasi un punto percentuale in meno rispetto all'anno precedente (94,6% vs 95,4%). Una ulteriore diminuzione è stata osservata nel 2015 (93,2%).

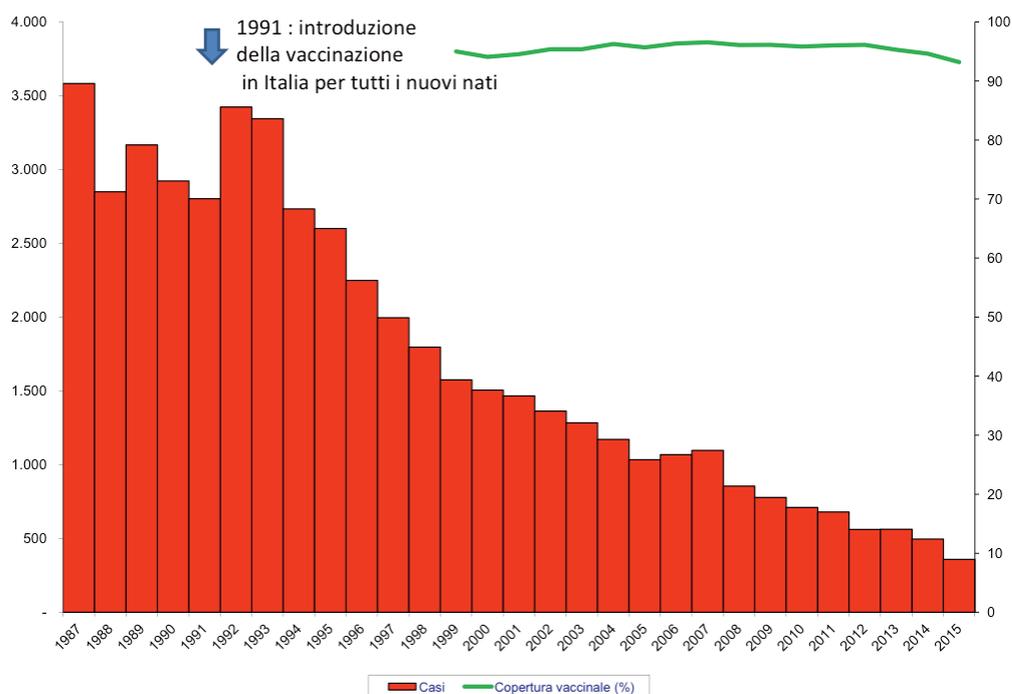


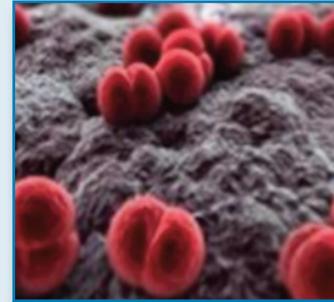
Grafico 5. Numero di casi di epatite B e copertura vaccinale a 24 mesi in Italia. Fonte: Ministero della Salute.

Epatite B: per non abbassare la guardia...

I dati pubblicati da SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute), riguardanti l'individuazione dei fattori di rischio nei casi di epatite B, mostrano come le più frequenti cause di infezione siano rappresentate dall'esposizione in corso di trattamenti estetico-cosmetici, dalle terapie odontoiatriche e dai rapporti sessuali non protetti. Rilevante anche la percentuale attribuita ad interventi chirurgici (10,2%).

MENINGITI E SEPSI DA MENINGOCOCCO

Agente: *Neisseria meningitidis* (meningococco).
5 sierogruppi nell'uomo (A, C, Y, X, W135)



Trasmissione:

attraverso goccioline respiratorie o contatto diretto.

Frequenza:

in Italia l'incidenza annuale delle malattie invasive da meningococco (meningiti e sepsi) è 0,32 x 100.000 abitanti. Sono più colpiti il primo anno di vita (22 casi nel 2015 pari a 4,43 x 100.000), i bambini (0,83 x 100.000) e gli adolescenti – giovani adulti (0,69 x 100.000). Le forme più frequenti sono quelle da sierogruppo B e C.

Letalità:

10-20%.

Sintomi:

nel 10-20% dei casi la malattia è rapida e acuta, con un decorso fulminante che può portare al decesso in poche ore, anche in presenza di una terapia adeguata. I sintomi classici della meningite sono: irrigidimento della parte posteriore del collo (rigidità nucale), febbre alta, mal di testa, vomito o nausea, alterazione del livello di coscienza, convulsioni. La malattia può con-

durre anche a shock e insufficienza multi-organo. Può causare complicanze anche gravi, con danni neurologici permanenti, come la perdita dell'udito, della vista, della capacità di comunicare o di apprendere, problemi comportamentali e danni cerebrali.

Caratteristiche particolari:

il batterio è spesso ospite del nasofaringe senza dare malattia (in alcune fasce di età il 5-10% dei soggetti sono portatori). Per motivi non conosciuti, qualche individuo sviluppa malattia ed è necessario dare l'antibiotico ai contatti stretti (chemioprolifassi) per evitare il rischio, sia pure molto basso, che si verifichino casi secondari (contagio) e si sviluppino focolai epidemici.

MENINGITI E SEPSI DA MENINGOCOCCO

Nel contesto europeo, l'Italia si colloca come un Paese a bassa incidenza di malattia batterica invasiva da meningococco. Dal 2012 il vaccino contro il meningococco C è offerto gratuitamente in tutte le regioni italiane. Il **Grafico 6** mostra l'andamento del numero dei casi di malattia invasiva da meningococco (indipendentemente dal sierogruppo) dal 1994, anno in cui è stata istituita la sorveglianza speciale, e la copertura vaccinale per il meningococco C a partire dal 2007 (il dato è disponibile in

quanto diverse regioni hanno introdotto il vaccino nel calendario regionale prima del suo inserimento nel Calendario nazionale). L'andamento sembra riflettere l'impatto del programma d'immunizzazione, introdotto progressivamente nelle varie regioni nei bambini del primo anno di vita e negli adolescenti. Degno di nota è l'incremento registrato negli ultimi due anni, dovuto a un aumento dei casi nella popolazione adulta di una area geografica della Toscana, a causa della circolazione di un clone di meningococco particolarmente patogeno.

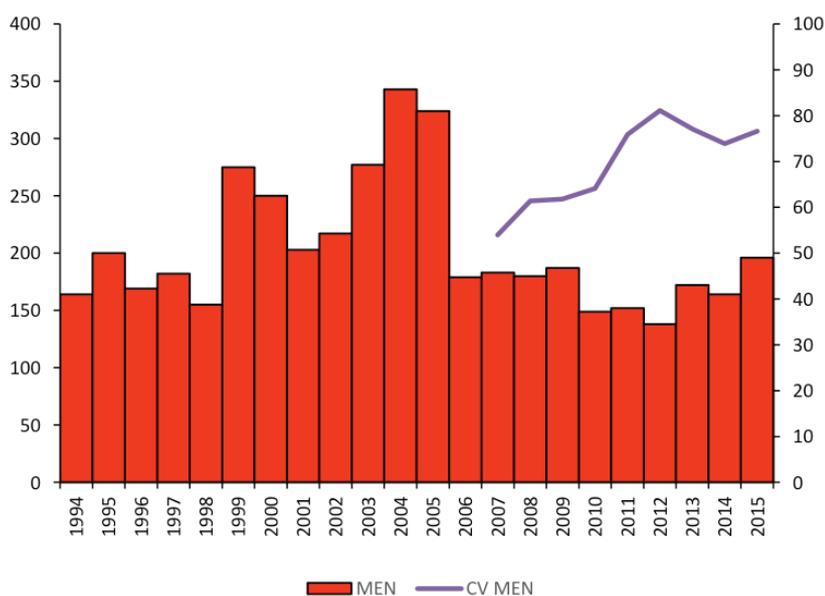


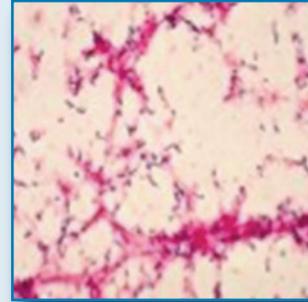
Grafico 6. Numero di casi di malattia invasiva da meningococco da tutti i sierogruppi e copertura vaccinale a 24 mesi per meningococco C in Italia. Fonte: per i casi, Sorveglianza MABI; per la CV, Ministero della Salute

Meningococco: per non abbassare la guardia...

Sebbene il numero delle infezioni sia limitato, negli ultimi mesi la stampa ha evidenziato casi di meningite meningococcica letale che hanno colpito in diverse regioni italiane persone di ogni età. Si è generata una vera e propria corsa alla vaccinazione con difficoltà di erogazione del vaccino per eccesso di richiesta. Il raggiungimento di adeguati livelli di copertura vaccinale nelle coorti oggetto dei programmi di immunizzazione produce, come per altri vaccini, l'effetto noto come immunità di gregge, che garantisce la protezione anche dei non vaccinati. Inoltre, vaccinarsi secondo calendario consente un'adeguata programmazione e organizzazione dell'erogazione delle prestazioni da parte degli ambulatori vaccinali.

MENINGITI E SEPSI DA PNEUMOCOCCO

Agente: *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco).
Più di 90 sierotipi diversi



Trasmissione:

contatto diretto e goccioline respiratorie.

Frequenza:

in Italia l'incidenza annuale delle malattie invasive da pneumococco (meningiti e sepsi) è la più alta tra gli agenti responsabili di questa patologia: 4,04 x 100.000 abitanti nel 2015 in un gruppo di Regioni Italiane. Sono più colpiti il primo anno di vita (9,26 x 100.000), i bambini (3,30 x 100.000) e gli ultra sessantacinquenni (10,90 x 100.000). In Italia, grazie al vaccino, sono in diminuzione le infezioni da sierotipi vaccinali, quindi prevenibili, mentre sono in aumento, specie nell'anziano, quelle da sierotipi non inclusi nel vaccino.

Letalità:

10-20%.

Sintomi:

il batterio causa principalmente patologie a carico delle vie respiratorie, prima fra tutte la polmonite; tuttavia, gli pneumococchi sono coinvolti anche in malattie più lievi, come congiuntivite, otite e sinusite, o in patologie invasive ancor più gravi quali batteriemia-sepsi e meningite, con una sintomatologia variabile dalla febbre alta alla caratteristica sintomatologia della meningite.

Caratteristiche particolari:

il batterio è spesso ospite del nasofaringe senza dare malattia. Inoltre, pur essendo una malattia infettiva, non dà luogo a focolai epidemici, quindi i contatti stretti dei casi di malattia da pneumococco non necessitano di profilassi antibiotica.

MENINGITI E SEPSI DA PNEUMOCOCCO

Nel contesto europeo, l'Italia si colloca come un paese a bassa incidenza anche per malattia batterica invasiva da pneumococco. Malgrado la vaccinazione sia stata introdotta da molte regioni da diversi anni e in tutta Italia dal 2012, il numero dei casi di malattia invasiva da pneumococco (813, 977, 957, 1256 rispettivamente nel 2012, 2013, 2014, 2015) è in aumento (CNESPS-MIPI, 2016), sia per un miglioramento della capacità dia-

gnostica e del sistema di sorveglianza, sia per un possibile aumento delle forme non prevenibili con la vaccinazione (**Grafico 7**). L'andamento dei sierotipi vaccinali nel bambino 0-4 anni, riflette l'azione del programma d'immunizzazione con il vaccino introdotto progressivamente nelle varie regioni nei bambini del primo anno di vita (D'Ancona, 2015). Il Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2017-2019 ha introdotto il vaccino coniugato anche nell'anziano (peraltro già presente nei calendari vaccinali di alcune regioni).

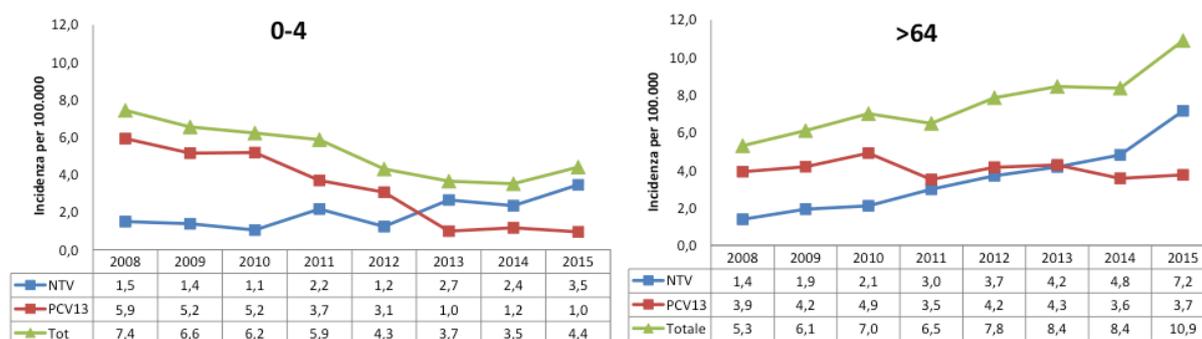


Grafico 7. : Incidenza stimata di malattia pneumococcica invasiva nei gruppi di età 0-4 e >64 per anno di notifica e sierotipo (NVT: non coperto da vaccino; PCV13: incluso nel vaccino pneumococcico 13-valente) in 7 regioni italiane (Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lombardia, PA. Bolzano, PA Trento, Piemonte, Veneto)

Pneumococco: per non abbassare la guardia...

Sebbene *S. pneumoniae* sia responsabile di meningiti che non danno seguito a focolai epidemici, il numero dei casi tra i bambini e anziani è molto elevato. E' infatti responsabile di oltre 350 casi di meningite l'anno di cui oltre la metà nell'anziano e circa 20 casi nei bambini da 0 a 5 anni. Più di 100 persone ogni anno muoiono a causa di una malattia invasiva da pneumococco.

MENINGITI E SEPSI DA HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Agente: *Haemophilus influenzae*, 7 tipi diversi
(con capsula: a, b, c, d, e, f, non capsulato)



Trasmissione:

prevalentemente attraverso le goccioline respiratorie.

Frequenza:

in Italia l'incidenza annuale delle malattie invasive (meningiti e sepsi) da *Haemophilus influenzae* è molto bassa: nel 2015 sono stati segnalati solo 131 casi, di cui solo il 5% di tipo b, ovvero quello vaccinale. Sono più colpiti il primo anno di vita (3,70 x 100.000), i bambini (0,40 x 100.000) e gli ultra sessantacinquenni (0,94 x 100.000). In Italia grazie al vaccino introdotto nel calendario italiano nel 1999, il numero dei casi si è ridotto drasticamente.

Letalità:

<1%.

Sintomi:

il batterio può provocare infezioni delle vie aeree superiori o inferiori, oppure quadri di malattia invasiva quali meningite, sepsi, artrite.

Caratteristiche particolari:

il batterio è spesso ospite del nasofaringe senza dare malattia.

MENINGITI E SEPSI DA HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Dal 1994 è stata attivata una sorveglianza dedicata alle meningiti da *Haemophilus influenzae* con una copertura regionale non esaustiva, successivamente estesa a livello nazionale. Nel 2007 la sorveglianza è stata estesa anche alle altre forme invasive. E' comunque evidente che l'epidemiologia delle infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* si è modificata con l'inserimento della

vaccinazione nel 1999 nel calendario italiano e con il progressivo miglioramento delle coperture vaccinali. Essendo incluso nel vaccino combinato esavalente offerto gratuitamente nel primo anno di vita, le coperture sono molto buone. Il lieve aumento registrato negli ultimi anni è da attribuirsi a un aumento delle forme non capsulate non prevenibili con la vaccinazione. Attualmente solo il 5% dei casi è attribuibile al sierotipo b prevenibile con la vaccinazione.

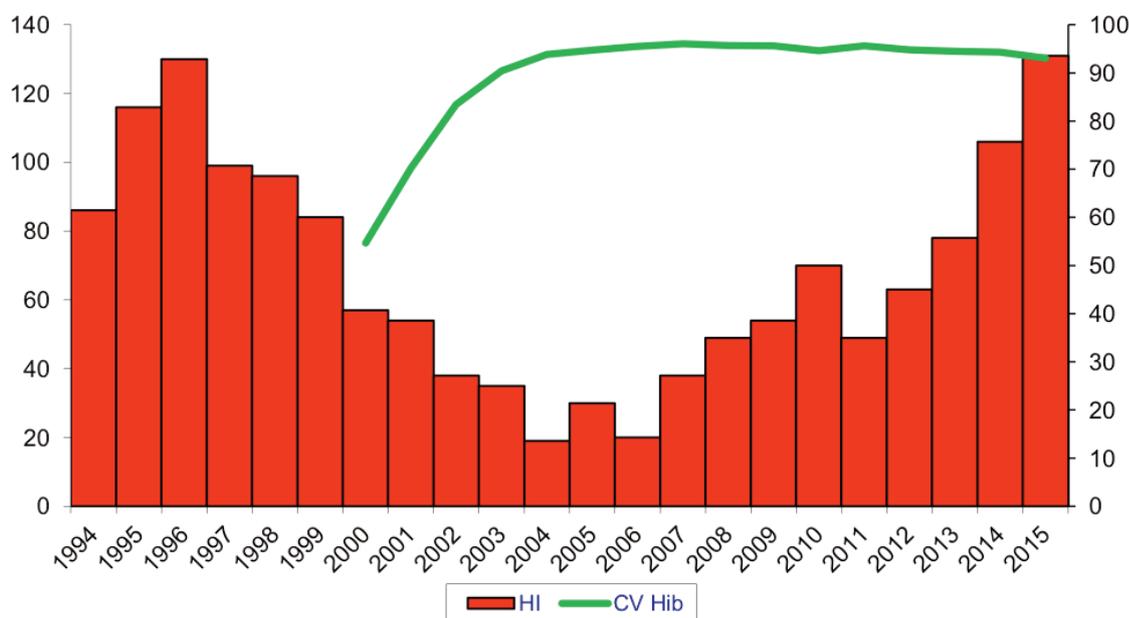


Grafico 8. Numero di casi di malattia invasiva da *Haemophilus influenzae* da tutti i sierotipi e copertura vaccinale a 24 mesi per *Haemophilus influenzae b* in Italia. Fonte: per i casi, Sorveglianza MABI; per la CV, Ministero della Salute

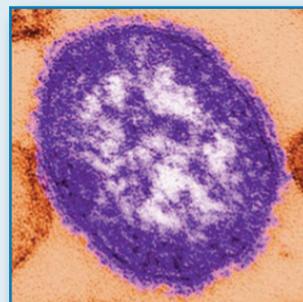
Haemophilus influenzae: per non abbassare la guardia...

Nonostante in Italia si rilevino rarissimi casi letali, come quello del bimbo di 5 anni deceduto ad Ancona nell'aprile 2012 per una grave forma di meningite da emofilo tipo b, si continua ad assistere ogni anno a nuovi ricoveri a causa di questo batterio (nel 2015 ad esempio si sono registrati nell'ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma tre casi che hanno interessato rispettivamente bambini di 2, 3 e 5 mesi). Fatti come questi fanno riflettere sull'importanza di mantenere alte le coperture vaccinali per la protezione stessa dell'individuo e per impedire la trasmissione dell'agente a soggetti che non abbiano ancora iniziato/completato il ciclo vaccinale.

MORBILLO

Agente: *Virus del Morbillo*

Famiglia: *Paramyxoviridae*



Trasmissione:

secrezioni respiratorie emesse tramite starnuti, colpi di tosse e contatti stretti o, più raramente, attraverso oggetti contaminati da secrezioni respiratorie.

Frequenza:

il morbillo è endemico in molti Paesi del mondo e colpisce soprattutto bambini tra 1 e 3 anni, generalmente tra fine inverno ed inizio primavera con episodi epidemici ogni 3-4 anni. Nel 2015 l'incidenza di morbillo in Italia è stata di 0,4 su 100.000 abitanti (CNESPS-ISS, 2016).

Letalità:

nei Paesi industrializzati è dello 0,1- 0,2% (CDC, 2015), ma in quelli in via di sviluppo il morbillo è una delle maggiori cause di morte nei primi anni di vita.

Sintomi:

debolezza, malessere, febbre, eruzioni mucose (enantema) e cutanee (esantema). Nel 30% circa dei casi si possono sviluppare una o più complicanze: diarrea, otiti medie, mastoiditi, sinusiti, polmoniti. Più rare, ma temute soprattutto nella prima infanzia, sono le laringiti stenosanti, le bronchioliti e le complicanze neurologiche come l'encefalomielite acuta demielinizante, che si verifica nello 0,1% dei casi con una letalità del 15% e gravi sequele invalidanti.

Caratteristiche particolari:

complicanza tardiva rara (1/1.000.000), ma infausta, è la panencefalite sclerosante subacuta (PESS) che esordisce 3-10 anni dopo l'infezione acuta ed è caratterizzata da un progressivo e letale deterioramento neurologico che conduce a morte entro 1-2 anni.

MORBILLO

Attualmente la diffusione del morbillo è massima nei Paesi del Sud Est Asiatico, del Pacifico Occidentale e dell’Africa con 114.900 morti nel mondo nel 2014 (WHO, 2016). In molte nazioni europee il morbillo non è più endemico, ma negli ultimi anni si sono verificate epidemie in Austria, Francia, Germania, Italia, Svizzera, Inghilterra. In Italia, in epoca pre – vaccinale, il numero di notifiche di morbillo variava tra 20.000 e 80.000 all’anno. L’incidenza è stata modificata dall’introduzione della vaccinazione, avvenuta nel 1976 e resa effettivamente disponibile all’inizio degli anni ’90 (**Grafico 9**). Negli ultimi venti anni, in Italia, si è assistito ad alcune

epidemie con migliaia di casi e qualche decesso. Quella del 2002-2003 ha interessato particolarmente la regione Campania con l’ospedalizzazione di più di 600 individui, 16 casi di encefalite e 4 morti (Ciofi degli Atti ML., 2003). La distribuzione geografica dei casi ha coinciso strettamente con quella della copertura vaccinale, più bassa nel Sud Italia. Infatti, nonostante la copertura vaccinale per il morbillo sia andata aumentando dopo il 1998, nel 2000 la percentuale di bambini vaccinati entro i 24 mesi era ancora inferiore all’80% e in molte aree del Sud non raggiungeva il 60%, attestandosi in Campania al 53%. La copertura vaccinale è cresciuta negli ultimi anni, ma una flessione è osservabile negli ultimi due anni.

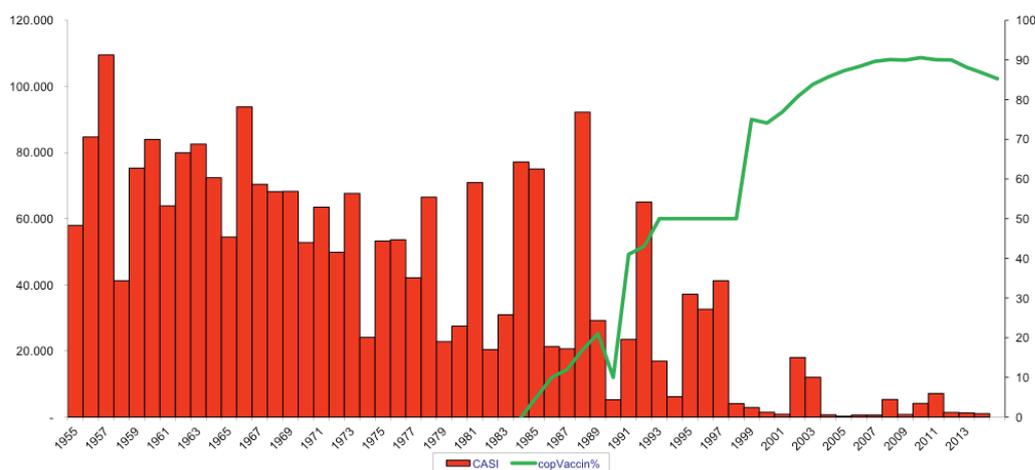


Grafico 9. Numero di casi di morbillo e copertura vaccinale per morbillo a 24 mesi, Italia.

Fonte: per i casi, ISS; per la CV, Ministero della Salute

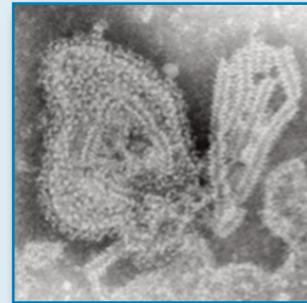
Morbillo: per non abbassare la guardia...

A causa dell’estrema pericolosità e dell’alta contagiosità del virus, l’OMS ha promosso un piano per l’eliminazione del morbillo, stabilendo come target dell’eliminazione un’incidenza inferiore a 1 caso su 1.000.000 abitanti in un periodo di 12 mesi. Eppure, specie nei Paesi ricchi, tende a persistere nella popolazione l’erronea percezione che la malattia sia innocua e il vaccino pericoloso. Questo paradigma è in parte legato ad una “frode” scientifica, il famoso caso Wakefield, dal nome del medico che nel 1998, pubblicando un articolo su “Lancet” che suggeriva una possibile, ma mai provata, associazione tra autismo e vaccinazione trivalente, insinuò un senso di sfiducia contro il vaccino che ancora oggi, dopo la dimostrazione che l’articolo fosse in realtà un falso scientifico e per questo ritrattato dalla rivista, fa sentire i suoi effetti nefasti: è di marzo 2015 la notizia che a Roma una bambina di 4 anni sia deceduta, a causa di una panencefalite sclerosante subacuta, complicanza rara ma infausta del morbillo contro cui la bambina non era stata vaccinata.

PAROTITE

Agente: *Virus della Parotite*

Famiglia: *Paramyxoviridae*



Trasmissione:

secrezioni respiratorie emesse tramite starnuti, colpi di tosse e contatti stretti o, più raramente, attraverso oggetti contaminati da secrezioni respiratorie.

Frequenza:

la parotite è un'infezione endemica in quasi tutti i Paesi del mondo e interessa preferenzialmente i bambini tra 4 e 10 anni con un picco stagionale di incidenza tra l'inverno e la primavera. Può colpire anche adolescenti ed adulti, presentandosi, in questo caso, più frequentemente associata a complicanze.

Letalità:

la malattia si risolve spontaneamente nella maggior parte dei casi entro una settimana e la letalità è di circa 1 su 10.000 (WHOc, 2007).

Sintomi:

malessere, debolezza, dolori muscolari e febbre, seguiti da un ingrandimento, generalmente bilaterale, delle ghiandole parotidi (che ne giustificano il nome – orecchioni - con cui è meglio nota la malattia). La malattia può decorrere in forma asintomatica o subclinica nel 30% dei casi. Il virus può infettare anche altre ghiandole tra cui le ovaie, i testicoli, il pancreas ed altri organi come il sistema nervoso centrale con conseguenze anche gravi: pancreatite (4%), meningite virale sintomatica (0,5-15%) ed encefalite (0,02-0,3%).

Segni particolari:

la parotite può determinare importanti conseguenze a carico dell'udito: è, infatti, la prima causa di sordità neurosensoriale infantile acquisita con un'incidenza pari a 5/100.000 casi di malattia.

PAROTITE

In Europa il tasso di notifica della parotite riportato nel 2014 è stato di 2,5 per 100.000 abitanti, con valori più alti in Slovacchia, Irlanda, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Belgio, Spagna (ECDC, 2016). La quota maggiore di notifiche ha riguardato soggetti tra i 20 ed i 29 anni; l'ipotesi di questa tendenza, già ravvisata in anni pas-

sati, è di una diminuzione della protezione immunitaria conferita dalla malattia naturale o dalla vaccinazione ed una bassa copertura vaccinale (ECDCa, 2014).

In Italia, a partire dal 1999, si è registrato un progressivo aumento delle coperture vaccinali e, in parallelo, un calo continuo del numero dei casi che dal 2003 sono scesi stabilmente sotto i 5.000 all'anno (**Grafico 10**).

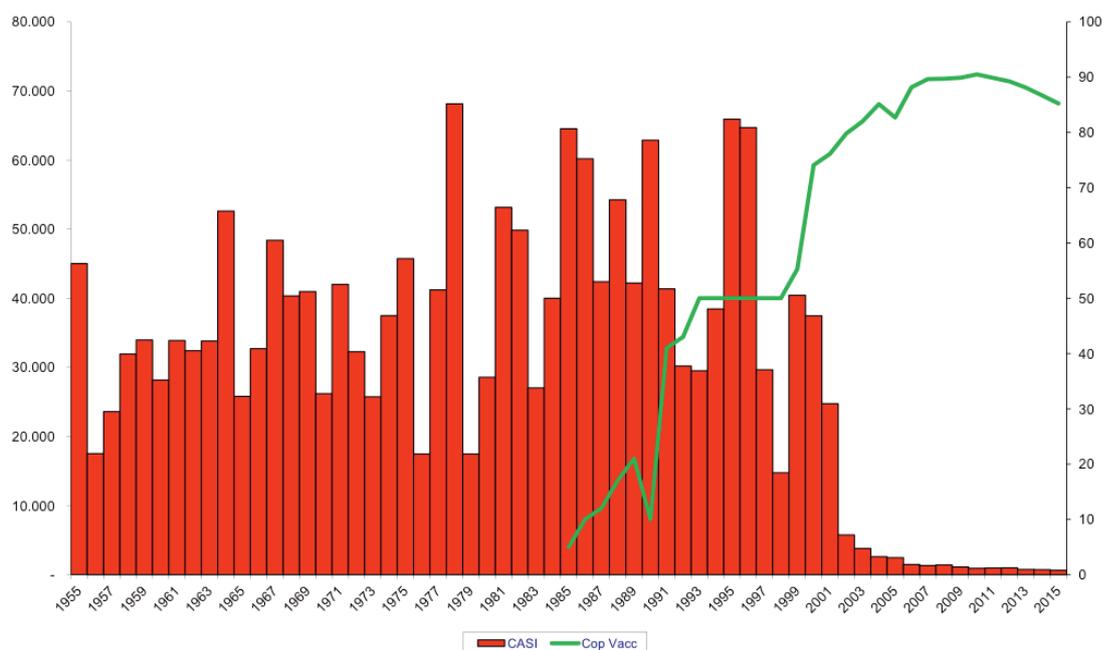


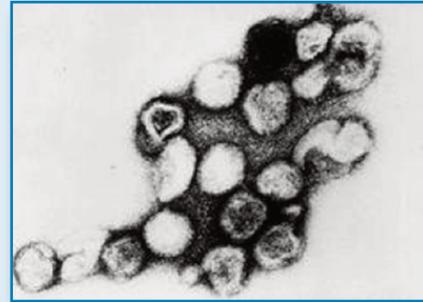
Grafico 10. Numero di casi di parotite e copertura vaccinale per parotite a 24 mesi, Italia.
Fonte: Ministero della Salute

Parotite: per non abbassare la guardia...

La parotite è spesso considerata una malattia di scarso rilievo clinico, ma, soprattutto nei maschi che la contraggono dopo la pubertà, causa, nel 20-30% dei casi, un'orchite, ovvero un'inflammatione dei testicoli che, sebbene raramente, può essere causa di sterilità.

ROSOLIA

Agente: *Rubivirus*
Famiglia: *Togaviridae*



Trasmissione:

secrezioni respiratorie emesse tramite starnuti, colpi di tosse e contatti stretti o, più raramente, attraverso oggetti contaminati da secrezioni respiratorie.

Frequenza:

la rosolia è endemica in tutti i Paesi del mondo, è moderatamente contagiosa e interessa prevalentemente bambini tra i 6 e i 12 anni. In assenza di coperture vaccinali adeguate dà vita ad epidemie ogni 6-9 anni. Nel 2015 l'incidenza di rosolia in Italia è stata di 0,06 su 100.000 abitanti (CNESPS-ISS, 2016).

Letalità:

è una malattia autolimitantesi e la letalità è riconducibile al presentarsi di complicanze. Tuttavia, se contratta in gravidanza, può causare aborto.

Sintomi:

la malattia determina sintomi aspecifici e linfadenopatie non dolenti con insorgenza di un esantema maculo-papulare che dura 4-5 giorni. Nel 50% dei casi la malattia decorre in maniera asintomatica. Le complicanze si verificano più frequentemente negli adulti e comprendono: artriti e artralgie, che possono interessare fino al 70% delle donne adulte, infiammazioni del sistema nervoso come neurassiti ed encefaliti (1 caso su 6.000) con letalità anche del 50%, piastrinopenia con emorragie cutanee e mucosali (1 caso su 3.000, con maggiore frequenza nei bambini) (Aloisi S., 2013).

Segni particolari:

se acquisita in gravidanza, l'infezione può essere trasmessa al feto (rosolia congenita). Le manifestazioni cliniche variano anche in base all'epoca di infezione materna con conseguenze severe come aborto (10% dei casi) o un quadro malformativo severo a carico di apparato cardiovascolare, occhio, orecchio e sistema nervoso centrale, se contratta nel primo trimestre di gestazione.

ROSOLIA

Il tasso di notifica di rosolia a livello Europeo, che nel 2015 si è attestato a 5,03 per milione di abitanti (ECDCb, 2016), è fortemente influenzato dal quadro epidemiologico della Polonia che nel 2015 ha contribuito al 92,5% dei casi registrati in Europa (ECDCc, 2016).

In Italia il numero dei casi di rosolia è diminuito marcatamente a partire dalla fine degli anni '90, contestualmente all'aumento della copertura vaccinale (**Grafico 11**) e si è ulteriormente ridotto con l'avvio, a partire dal 2003, del Piano Nazionale per l'Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita (PNEMoRc).

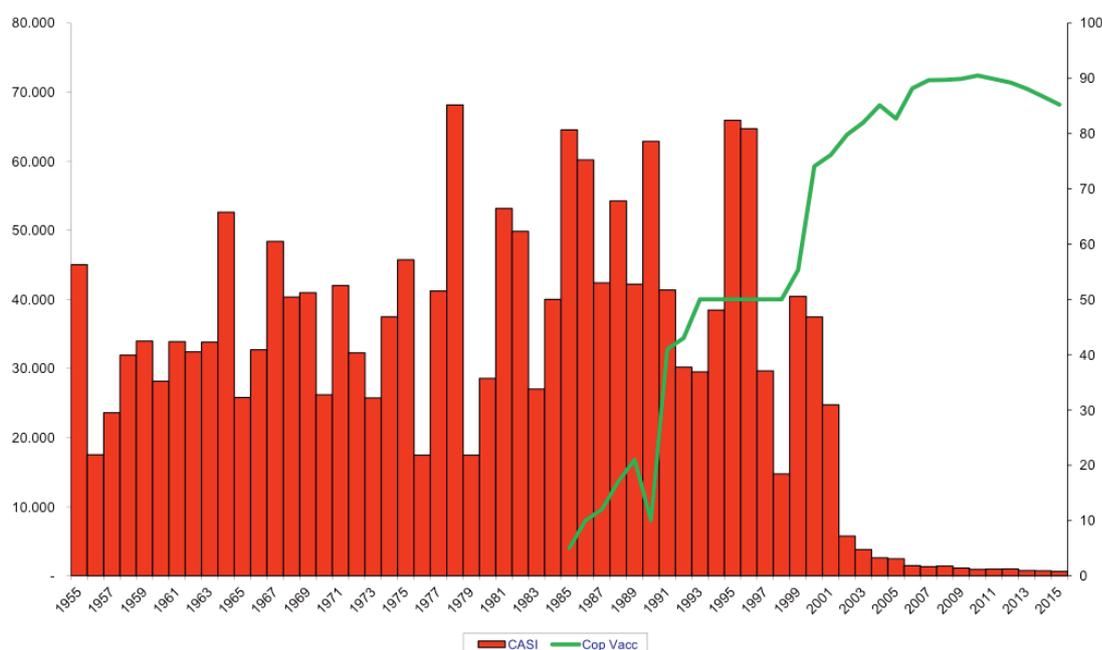


Grafico 11. Numero di casi di rosolia e copertura vaccinale per rosolia a 24 mesi, Italia. Fonte: per i casi, ISS; per la CV, Ministero della Salute

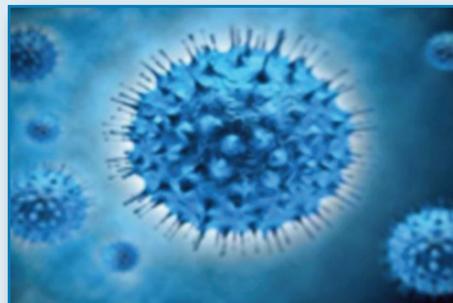
Rosolia: per non abbassare la guardia...

I dati di sorveglianza per la rosolia congenita e la rosolia in gravidanza, relativi al periodo 2005 – agosto 2015, hanno riportato 77 infezioni congenite: 58 di questi bambini presentavano almeno una manifestazione clinica. Sono state segnalate inoltre 163 infezioni in gravidanza. Tra le donne infette si sono state registrate 32 interruzioni volontarie di gravidanza, 1 nato morto ed 1 aborto spontaneo (CNESPS-ISSa, 2015). I picchi maggiori di rosolia congenita degli ultimi anni si sono rilevati nel 2008 e nel 2012 (incidenza annua rispettivamente di 5,09 e 4,02 su 100.000 nati vivi) in accordo con le epidemie di rosolia post-natale in Italia degli stessi anni. La maggiore incidenza, negli anni 2005-2013, è stata riscontrata in Campania (incidenza di 8 casi su 100.000 nati vivi) (CNESPS-ISSb, 2014), una delle regioni con i più bassi tassi di copertura vaccinale per rosolia.

VARICELLA (E HERPES ZOSTER)

Agente: *Virus Varicella – Zoster*

Famiglia: *Herpesviridae*



Trasmissione:

via inalatoria o tramite contatto diretto con il contenuto delle vescicole associate alla varicella o allo Zoster. L'uomo è l'unico serbatoio noto di questo virus e la trasmissione è, quindi, solamente interumana.

Frequenza:

la varicella ha in Italia un'incidenza di 40 casi per 1.000 e colpisce più frequentemente i bambini tra 1 e 4 anni di età.

Letalità:

rispetto alle altre malattie tipiche dell'infanzia, la letalità della varicella è molto inferiore, 1,2-2,5 per 100.000 nella popolazione infantile, dato che aumenta da 5 a 25 volte nella popolazione adulta (> 15 anni).

Sintomi:

la malattia esordisce con un esantema cutaneo (o rash), febbre non elevata e lievi sintomi generali, come malessere e mal di testa. Per 3-4 giorni, piccole papule rosa pruriginose compaiono su testa, tronco, viso e arti, a ondate successive. Le papule evolvono in vescicole, poi in pustole e infine in croste, destinate a cadere. La malattia, generalmente benigna,

tende ad avere un decorso più aggressivo nel neonato, nell'adolescente, nell'adulto e nell'immunodepresso. Le complicanze possono verificarsi nel 2-6% dei casi. Le più comuni sono a carico della cute e dei tessuti molli (sovrainfezioni), seguite da quelle neurologiche, che colpiscono tra l'1 e il 3,5 ogni 100.000 bambini al di sotto dei 14 anni (Frenos S., 2007). Seguono le complicanze a carico del sistema respiratorio (es. polmoniti).

Caratteristiche particolari:

il virus rimane latente (in genere per tutta la vita) nel sistema nervoso e nel 10-20% dei casi può risvegliarsi a distanza di anni o di decenni, solitamente dopo i 50 anni, dando luogo alla malattia Herpes Zoster, nota comunemente come "fuoco di Sant'Antonio". Questa malattia è caratterizzata da una eruzione cutanea vescicolare dolorosa, monolaterale, solitamente limitata al territorio di innervazione del nervo in cui il virus era annidato. Può essere complicata da nevralgia post-erpetica, retinite, neurite retro-bulbare (herpes oftalmico), encefalomyelite, paralisi dei nervi cranici o periferici, infezioni batteriche secondarie.

VARICELLA (E HERPES ZOSTER)

La varicella è presente in tutto il mondo e, in assenza di un programma di vaccinazione, infetta la maggior parte delle persone entro la metà della loro vita. Sulla base dei dati disponibili in Italia, si può evidenziare un picco di incidenza nel 2004, cui ha fatto seguito, negli anni successivi, una diminuzione (**Grafico 12**).

Il vaccino contro la varicella non è, ad oggi, offerto gratuitamente in maniera uniforme su tutto il territorio nazionale. Solo dodici delle 21 regioni italiane - alcune recentemente – hanno introdotto la vaccinazione universale nel loro calendario per l'infanzia. Ad esempio la Regione Sicilia ha scelto di fornire il vaccino già dal 2003 ai bambini di 2 anni e agli adolescenti suscettibili dai 12 anni di

età; la copertura riportata per i bambini nati nel 2005 è stata del 70,0%, mentre quella per gli adolescenti suscettibili nati nel 1995/1996 è stata del 45,1%. In virtù di tale politica vaccinale i tassi di incidenza annuale di varicella sono diminuiti in Sicilia da 95,7 per 1.000 persone-anno nel 2004 a 9,0 per 1.000 persone-anno nel 2007.

Nel nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 si è posta particolare attenzione all'importanza del contenimento dell'infezione da varicella: l'offerta del vaccino contro la varicella, oltre che agli adolescenti anamnesticamente negativi, è stata estesa ai bambini nel corso del 13°-15° mese; inoltre, è stata introdotta l'offerta attiva e gratuita del vaccino contro lo Zoster (Fuoco di Sant'Antonio) nei soggetti di 65 anni.

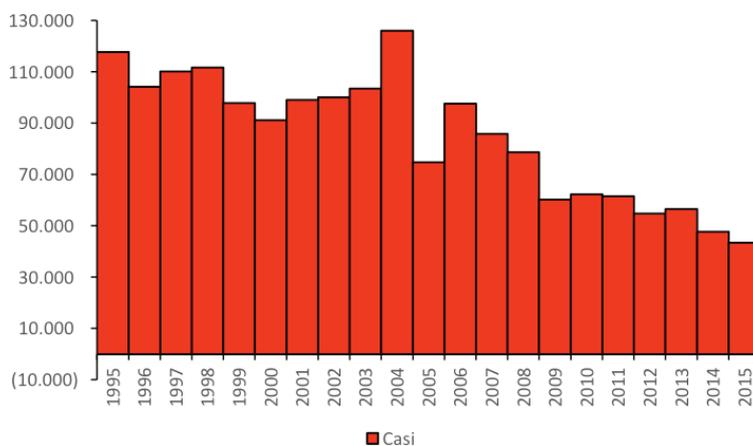


Grafico 12. Numero di casi di varicella, Italia. Fonte: Ministero della Salute

Varicella: per non abbassare la guardia...

La varicella è una malattia che colpisce prevalentemente i bambini, ma è particolarmente temuta anche in altre fasi della vita, in particolare nelle donne in gravidanza e nei soggetti anziani.

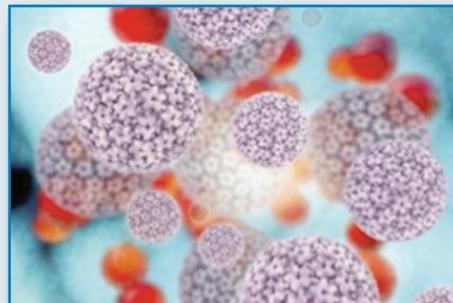
Se l'infezione viene contratta all'inizio della gravidanza (nei primi due trimestri) può trasmettersi al feto, causando la sindrome della varicella congenita (che si manifesta con cicatrici cutanee, difetti oculari, ipoplasia degli arti e alterazioni neurologiche), mentre se contratta dopo la 20a settimana il neonato può presentare una forma di herpes zoster nei primi anni di vita. Più gravi sono le conseguenze se la madre manifesta la malattia da cinque giorni prima a due giorni dopo il parto, perché può verificarsi una forma grave di varicella del neonato, la cui letalità può arrivare fino al 30%.

Negli adulti e negli anziani molto temuto è il "fuoco di Sant'Antonio" (Herpes Zoster), che può causare una dolorosa e duratura neuropatia post-herpetica.

HPV

Agente: *Papillomavirus umano*

Famiglia: *Papovavirus*



Trasmissione:

via sessuale o attraverso il contatto con cute o mucose. Possibili anche forme inapparenti di trasmissione.

Frequenza:

ad oggi sono stati identificati oltre 100 tipi di HPV che infettano l'uomo. Il tipo più frequente è l'HPV 16, uno dei 40 associati a patologie del tratto ano-genitale, con una prevalenza nella popolazione sana di circa il 5% (2-10%), mentre quella dell'HPV 18 (il secondo tipo associato per frequenza alle patologie tumorali) è più bassa, di poco superiore all'1% (0-6%).

Letalità:

l'infezione acuta da HPV è in genere benigna, ma il tumore della cervice uterina – che rappresenta la subdola e tardiva complicanza dell'infezione – causa più di 400 decessi l'anno.

Sintomi:

l'HPV causa nella maggioranza dei casi un'infezione transitoria ed asintomatica; tuttavia, se l'infezione persiste, può manifestarsi con una varietà di lesioni della pelle e delle mu-

cose, a seconda del ceppo virale coinvolto e del sito anatomico interessato. Alcuni tipi di HPV sono definiti ad alto rischio oncogeno poiché associati all'insorgenza di neoplasie maligne, mentre altri causano le cosiddette verruche.

Segni particolari:

il tumore più comunemente associato all'HPV è il carcinoma della cervice uterina, uno dei primi tumori ad essere riconosciuto dall'OMS come interamente riconducibile a un'infezione (Filia A.a, 2015). Altri fattori predisponenti che possono intervenire nello sviluppo del tumore, anche se in misura inferiore, sono il fumo di sigaretta o l'infezione da Chlamydia o da Herpes virus, l'elevato numero di figli, l'uso di contraccettivi orali (Berrington de Gonzales A., 2004). Questo tumore occupa in Italia il quinto in ordine di frequenza nelle donne al di sotto dei 50 anni di età (4% di tutte le neoplasie di questa fascia) e nel 2016 sono stati stimati circa 2.200 nuovi casi nella popolazione italiana (AIOM-CCM-AIR-TUM, 2016).

HPV

L'infezione da HPV, ubiquitaria nel mondo e strettamente correlata alle abitudini sessuali, è molto frequente nella popolazione femminile: si stima, infatti, che almeno il 75% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della propria vita con un virus HPV di qualunque tipo e che oltre il 50%, si infetti con un tipo ad alto rischio oncogeno (Favaretti C.a, 2014).

Fino a non molto tempo fa il principale mezzo con cui le donne potevano difendersi dal tumore della cervice uterina, complicità dell'infezione, era sottoporsi a regolari controlli ginecologici

(screening) con periodica esecuzione del Pap-test. Nel 2007 l'Italia, sulla scorta dell'efficacia dimostrata dalla vaccinazione nel prevenire l'infezione da HPV, ha messo in atto una campagna di vaccinazione gratuita delle ragazze tra gli 11 ed i 12 anni di età con lo scopo di migliorare, in associazione con lo screening effettuato nella donna adulta, la prevenzione del tumore della cervice dell'utero.

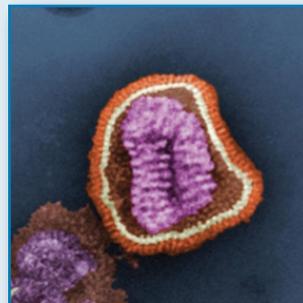
I dati messi a disposizione dall'Istituto Superiore di Sanità evidenziano una copertura vaccinale disomogenea sul territorio nazionale, con notevoli differenze interregionali.

HPV: per non abbassare la guardia...

Il carcinoma della cervice uterina è al secondo posto nel mondo, dopo quello della mammella, tra i tumori che colpiscono le donne. Nonostante sia ancora presto per poter constatare gli effetti della vaccinazione in termini di riduzione di casi di tumore della cervice uterina, laddove siano state condotte con maggior successo campagne vaccinali, sono già apprezzabili i primi risultati relativi alla riduzione del numero di infezioni e di lesioni pre-maligne diagnosticate attraverso il pap-test che rimane, ancora oggi, strumento fondamentale di prevenzione secondaria (screening).

INFLUENZA

Agente: *Virus influenzale*
Famiglia: *Orthomyxoviridae*



Trasmissione:
via inalatoria.

Frequenza:
malattia pressoché ubiquitaria, causa epidemie stagionali tipicamente nel periodo invernale. Colpisce ogni anno il 5-10% degli adulti e il 20-30% dei bambini causando nel mondo 3-5 milioni di manifestazioni severe e 250.000 – 500.000 morti (WHOd, 2014). In Italia interessa, ogni anno, circa l'8% della popolazione generale ed il 22% della fascia di età 0-14 anni.

Mortalità:
in Italia sono circa 8.000 i decessi annuali in eccesso correlabili all'influenza ed alle sue complicanze e l'84% riguarda i soggetti ≥ 65 anni (Rizzo C., 2014).

Sintomi:
febbre, cefalea, astenia, dolori muscolari e articolari e interessamento delle vie aeree con rinite, faringite e tosse. Sebbene generalmente autolimitantesi, l'influenza può

determinare gravi complicanze, rappresentate soprattutto da bronchiti e polmoniti. I soggetti più a rischio di sviluppare forme severe sono gli ultrasessantacinquenni, i bambini di età < 2 anni, le donne in gravidanza e i soggetti defedati e con malattie sottostanti, soprattutto cardiache e polmonari.

Segni particolari:

esistono tre tipi di virus dell'influenza, A, B e C. Essi vanno incontro a mutazioni antigeniche (che riguardano le proteine di superficie) che, in base all'entità, vengono definite drift (più frequenti, quasi annuali, comportano variazioni minori, ma sufficienti a generare l'epidemia stagionale) o shift (meno frequenti, ma più marcate ed in grado di portare alla comparsa di un nuovo ceppo virale che, in determinate circostanze, può provocare un'infezione diffusa su scala mondiale che prende il nome di "pandemia") (Epicentro a, 2015).

INFLUENZA

L'influenza si presenta ogni anno con caratteristiche epidemiologiche differenti in funzione del tipo di virus circolante. La stessa composizione del vaccino riflette il virus che nei mesi precedenti circola nell'emisfero opposto. Il monitoraggio dell'epidemia influenzale inizia, in Italia, dalla 42^a settimana dell'anno e termina alla 16^a dell'anno successivo: l'epidemia presenta un picco tipicamente collocato tra la 4^a e la 7^a settimana (**Grafico 13**) ed un tasso di incidenza variabile in base a vari fattori tra cui, oltre alle caratteristiche del virus circolante, la popolazione suscettibile e, quindi, la copertura vaccinale. La campagna di vaccinazione si colloca tra ottobre e dicembre di ogni anno con aggiustamenti in base all'andamento dell'epidemia. La stagione influen-

zale 2014-2015 è stata caratterizzata da un picco medio-alto di incidenza e da una copertura vaccinale totale del 13,6%, la più bassa delle ultime dieci stagioni influenzali. La copertura vaccinale è andata diminuendo negli ultimi anni, anche tra i soggetti con più di 65 anni, mancando sia il 95%, obiettivo ottimale suggerito negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio (Ministero della Salute a, 2012), sia l'obiettivo minimo perseguibile del 75% nella popolazione generale. La stagione influenzale 2015-2016 ha registrato un picco epidemico con incidenza minore (6 casi per 1.000) rispetto alla stagione precedente, lieve miglioramento si è inoltre registrato per le coperture vaccinali con un dato di copertura totale riportato del 13,9% ed un lieve miglioramento della stessa anche tra i soggetti con più di 65 anni (**Grafico 13**).

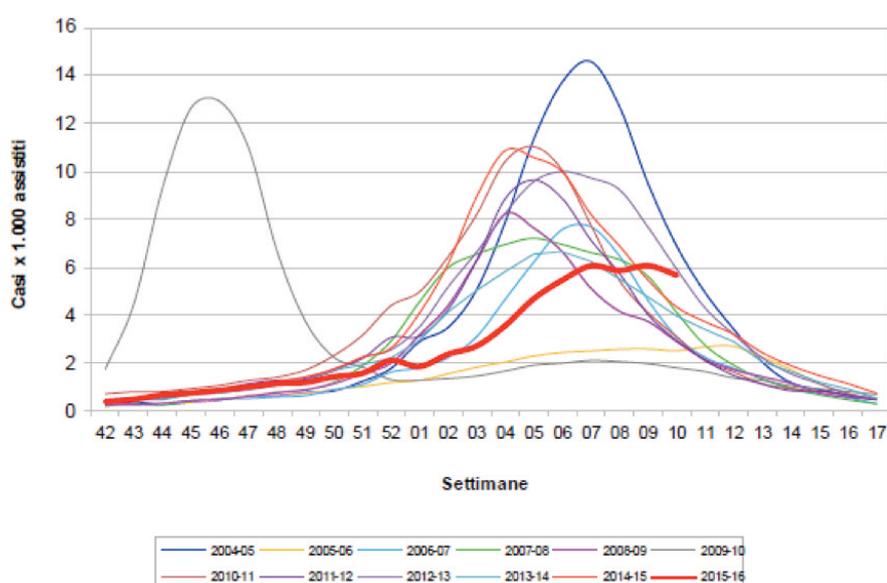


Grafico 13. Incidenza settimanale di sindromi influenzali (per 1.000 assistiti) nelle stagioni 2004-2016, Italia. (CNESPS – ISSc, 2016).

Influenza: per non abbassare la guardia...

Nella stagione influenzale 2013-2014, vi fu considerevole attenzione mediatica e dell'opinione pubblica ad alcuni eventi gravi o fatali verificatisi in correlazione temporale con la somministrazione di un vaccino anti-influenzale. L'analisi epidemiologica ha, tuttavia, portato a constatare come il numero dei morti segnalati, in gran parte riguardanti soggetti > 80 anni e con sottostanti patologie croniche, rientrasse nel

dato atteso annualmente dall'Istat (Rizzo C., 2014). Inoltre, a seguito dei dovuti approfondimenti e valutazioni, sia l'AIFA sia l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) hanno smentito l'associazione tra le morti registrate ed il vaccino (EMA, 2014). L'allarme mediatico ha tuttavia generato diffidenza nella popolazione nei confronti della vaccinazione in generale, con conseguente riduzione del 20-30% della copertura vaccinale anti-influenzale, che non è stata scevra da conseguenze. Infatti, i dati Istat riguardanti il 2015 hanno riportato un incremento di mortalità nel primo trimestre dell'anno (+13%), in coincidenza del picco influenzale. L'eccesso di mortalità ha riguardato soprattutto soggetti > 85 anni, deceduti, spesso, a seguito di ricovero ospedaliero, per problematiche cardiorespiratorie compatibili con le complicanze dell'influenza.

Conclusioni

Le malattie infettive, specie quelle prevenibili da vaccino, rappresentano, oggi, una minaccia per la salute della popolazione che solo parzialmente può essere considerata sotto controllo. Infatti, nonostante i successi della medicina in generale (antibiotici, assistenza sanitaria e sviluppo tecnologico), della sanità pubblica e delle vaccinazioni in particolare, è essenziale non "abbassare la guardia". Se è vero che molte infezioni sembrano ormai solo un lontano ricordo, anche grazie alle elevate coperture vaccinali raggiunte nel tempo nel nostro Paese, è altrettanto vero che quando queste arri-

vano agli onori della cronaca, sono spesso da ricondurre ad una scarsa attenzione alle misure di prevenzione vaccinale. Per questo desta preoccupazione il generale andamento in decremento delle coperture vaccinali (**Grafico 14**) che, in assenza di un cambio di rotta, lascia presagire un peggioramento della situazione epidemiologica. C'è quindi da auspicare che il nuovo PNPV, appena approvato, possa rapidamente interrompere questa progressiva riduzione delle coperture vaccinali, rinvigorendo la fiducia nei vaccini e nei successi della vaccinazione, anche grazie all'introduzione di nuovi vaccini non ancora contemplati nel precedente piano.

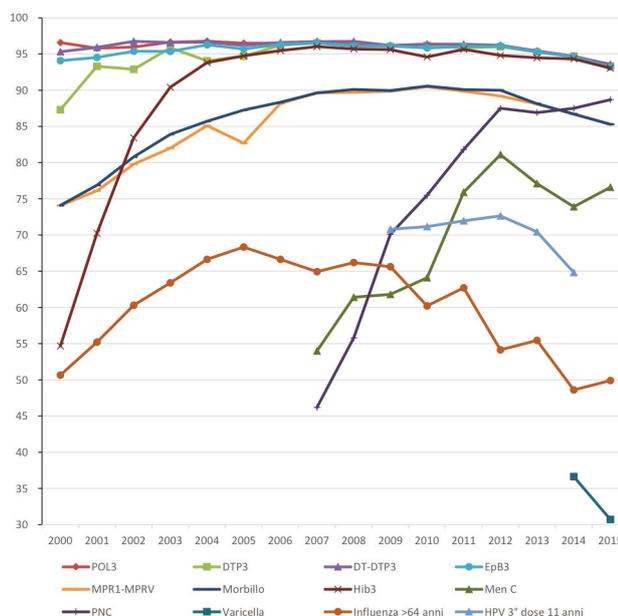


Grafico 14. Copertura vaccinale a 24 mesi (ad eccezione di Influenza per soggetti di età >64 e HPV a 12 anni) delle principali vaccinazioni, Italia.

Bibliografia

- AIOM. Linee guida epatocarcinoma. 2015.
- AIOM, CCM, AIRTUM. I numeri del Cancro in Italia 2016. Disponibile a: http://www.registritumori.it/PDF/AIOM2016/I_numeri_del_cancro_2016.pdf
- Aloisi S, Baldo V. Rosolia - VaccinarSi. VaccinarSi. 2013. Disponibile a: <http://www.vaccinarsi.org/malattie-prevenibili/rosolia.html>.
- Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2004;90:1787-1791.
- Calza L, Bartoloni A. Principi di malattie infettive. Bologna: Esculapio; 2013.
- CDC. Complications of Measles. 2015. Disponibile a: <http://www.cdc.gov/measles/about/complications.html>
- Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S, Vellucci L. New measles epidemic in southern Italy: 1217 cases reported to sentinel surveillance, January-May 2003. *EuroSurveill.* 2003;7(27). Disponibile a: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2253>
- CNESPS-ISS. Morbillo e Rosolia News. Rapporto N.23. Dicembre 2015 - Gennaio 2016. 2016. Disponibile a: http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino/RM_News_2015_23.pdf
- CNESPS-ISSa. Rosolia congenita e in gravidanza News. Rapporto Semestrale N.3 -Settembre 2015. Disponibile a: http://www.epicentro.iss.it/problemi/rosolia/bollettino/Rosolia_congenita_news_numero%203%20IT.pdf
- CNESPS-ISSb. Rosolia congenita e in gravidanza News. Rapporto Semestrale N.1 - Settembre 2014. Disponibile a: http://www.epicentro.iss.it/problemi/rosolia/bollettino/RosoliaCongenitaNews_1.pdf
- CNESPS-ISSc. Rapporto epidemiologico Influnet N. 20 del 9 marzo 2016.
- CNESPS - MIPI Sorveglianza nazionale delle malattie invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo e delle meningiti batteriche. Rapporto Malattie batteriche invasive (aggiornamento 16 novembre). 2016. Disponibile a: <http://www.iss.it/mabi/index.php?lang=1&id=5&tipo=16>
- Costantino C, Amodio E, Vitale F. Impact on rotavirus gastro-enteritis hospitalisation during the first year of universal vaccination in Sicily. *Paediatrics and International Child Health.* 2015;35(4):2046905515Y.000.
- D'Ancona F, Caporali MG, Del Manso M, Giambi C, Camilli R, D'Ambrosio F, et al. Invasive pneumococcal disease in children and adults in seven Italian regions after the introduction of the conjugate vaccine, 2008-2014. *Epidemiol Prev.* 2015;39(4 Suppl 1):134-8.
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. 2016. Disponibile a: <http://ecdc.europa.eu/en/data-tools/atlas/Pages/atlas.aspx>
- ECDCa. Annual epidemiological report 2014 - vaccine-preventable diseases. Stockholm: ECDC. 2014. Disponibile a: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AER-2014-VPD-FINAL.pdf>
- ECDCb. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Rubella. 2016. Disponibile a: <http://ecdc.europa.eu/en/data-tools/atlas/Pages/atlas.aspx>
- ECDCc. Measles and rubella monitoring, January 2016 - Reporting on January 2015–December 2015 surveillance data and epidemic intelligence data until 31 January 2016. Stockholm:ECDC; 2016 Disponibile a: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/2016_issue_1_%20Measles%20rubella%20monitoring_final.pdf
- EMA. European Medicines Agency. No evidence that Fluad vaccine caused deaths in Italy. 2014. Disponibile a:



- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/12/WC500177992.pdf
- Epicentro. Malattie e condizioni di salute. Malattie infettive. 2016. Disponibile a: <http://www.epicentro.iss.it/index/MalattieInfettive.asp>
- Epicentro. Tetano. Informazioni generali. 2015. Disponibile a: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/tetano/tetano.asp>
- Epicentro a. Virus influenzali. Informazioni tecniche. 2015. Disponibile a: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/tec.asp>
- EuroRotaNet. European Rotavirus Network. EuroRotaNet: Annual Report 2014. Disponibile a: https://www.thl.fi/documents/533963/1527557/EuroRotaNetAnnualReport6th_2014.pdf/7e4386c0-0e09-4e18-8576-95031eaf2680
- Favaretti C, Di Pietro ML, Kheiraoui F, Capri S, Specchia M.L, Cadeddu C, et al. Health Technology Assessment della vaccinazione antirotavirus con il vaccino Rotarix. QIIPH. 2014;3(7).
- Favaretti Ca, Di Pietro ML, Kheiraoui F, Capri S, Specchia ML, Cadeddu C, et al. Rivalutazione della vaccinazione anti-HPV a 5 anni dalla sua introduzione. HTA 2.0. QIIPH - 2014; 3(8).
- Filia A, Bella A, Von Hunolstein C, Pinto A, Alfarone G, Declich S et al. Tetanus in Italy 2001-2010: a continuing threat in older adults. *Vaccine*. 2014; 32(6):639-44.
- Filia Aa, Verteramo R, Donati S, Ciofi degli Atti M. Hpv e carcinoma della cervice. Epicentro.iss.it. 2015. Disponibile a: <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/hpv.asp>
- Frenos S, Galli L, Chiappini E, de Martino M. An increasing incidence of chickenpox central nervous system complications in children: What's happening in Tuscany?. *Journal of Clinical Virology*. 2007;38(4):358-361.
- Giaquinto C, Callegaro S, Andreola B, Bernuzzi M, Cantarutti L, D'Elia R, et al. Costi della gastroenterite da rotavirus acquisita in comunità in età pediatrica a Padova in Italia. *PharmacoEconomics*. 2007; 9(2):103-111.
- Mandolini D, Ciofi degli Atti M, Pedalino B, Bella A, De Mei B, Parrocini S et al. Epidemiologia del Tetano in Italia. *Bollettino Epidemiologico Nazionale. Not Ist Super Sanità*, 2002;15;3. Disponibile a: http://www.epicentro.iss.it/ben/pre_2002/marzo02/2.htm
- Ministero della Salute. Bollettino epidemiologico - Consultazione dati definitivi (relativi agli anni 1996-2009). Disponibile a: <http://www.salute.gov.it/portale/temi/datidefconsMalattie.jsp>
- Ministero della Salute a. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014. Disponibile a: http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf
- Monaco M, Mancini F, Ciervo A, Pataracchia M, von Hunolstein, Errico G, et al. La difterite è ancora una malattia da sorvegliare?. *Not. Ist. Super Sanità* 2015;28(3):3-8.
- Progetto @SCO-SIMG. Prevenzione vaccinale e farmacologica delle malattie infettive nell'adulto. Tetano. 2016. Disponibile a: <http://www.progettoasco.it/tetano/>
- Rizzo C, Rota MC. Nessuna evidenza che il Fluvad® abbia causato i decessi segnalati nei soggetti vaccinati. 2014. Disponibile a: <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/CommentoFluad.asp>.
- SEIEVA. Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta. Epatite virale. Aspetti epidemiologici in Italia. 2015. Disponibile a: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/EpidemiologiaItalia.asp>
- WHO. World Health Organization. Managing pertussis outbreaks during humanitarian emergencies. Technical Note. 2008. Disponibile a: http://www.who.int/diseasecontrol_emergencies/EPR_DCE_2008_2.pdf
- WHOa. Estimated rotavirus deaths for children under 5 years of age: 2008. Disponibile a:

http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/rotavirus/en/

WHO b. Measles Fact sheet. 2016. Disponibile a: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/>

WHO c. Weekly Epidemiological Record 7, 2007, 82, 49–60. Disponibile a: http://www.who.int/immunization/wer8207mumps_Feb07_position_paper.pdf

WHO d. Influenza (Seasonal) Fact sheet N.211. 2014. Disponibile a: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>

2. Le malattie prevenibili da vaccinazione i numeri in Italia

SUMMARY

The history of communicable diseases has been dramatically impacted by the introduction of vaccinations in Italy as well as in other countries worldwide.

The extensive spread of vaccination against diphtheria, pertussis and tetanus decreased their incidence rates with the last ascertained cases of diphtheria dating back to '90s, an annual notification rate of pertussis of 0.28 per 100,000 and the incidence of tetanus dropped of 86% from mid '50s up to now. Nevertheless, in 2015, two deaths due to diphtheria, in Spain, and to pertussis in a 1-month child in Italy shook the public opinion and strongly called for vigilance. Similarly, the high case fatality ratio (about 35%) of tetanus and the fact that Italy is the first European country in terms of cases reported requires to not lowering the guard. This is quite important since, in 2014, for the first time in the last 15 years, vaccination coverage for diphtheria, tetanus and pertussis dangerously fell down under the recommended level of 95%. The same drop under 95% was observed for polio vaccination. Before its introduction, a mean number of 3,000 cases of polio occurred each year in Italy but vaccination allowed having the disease eradicated.

Another important success achieved in the field of control of communicable diseases is pertaining hepatitis B. Thanks to the vaccination campaign launched in 1991, the incidence rate of hepatitis B dropped down to less than 1 per 100,000. Currently, 20% of cases are registered in migrants coming from high endemic foreign areas, but the drastic reduction of vaccination coverage observed in Italy in 2014 and 2015 should be carefully tackled.

Vaccinations against diphtheria, tetanus, polio and hepatitis B are listed as compulsory vaccination. Nevertheless there are other vaccinations targeting children and adults that are highly recommended because of the burden of the disease that they can prevent.

Vaccination against rotavirus has shown to significantly reduce hospitalization rates in Sicily where it has been already implemented. Gastroenteritis caused by rotavirus infection affect each year more than 400,000 children less than 5 years of age in Italy with relevant consequences (hospitalization and deaths) and costs. Another important disease affecting children under 5 years of age is meningitis, which is mostly due to *N. meningitidis* and *S.pneumoniae*. The latter have replaced *H. influenzae* that has been the main responsible for meningitis until '90s. Recent data show a slight increase of cases due *H. influenzae* that could be explained by the reduction of vaccination coverage observed in 2014 and in 2015.

With respect to measles, in Italy the incidence rate dropped after the introduction of vaccination and it is nowadays equal to 2.8 per 100,000. In the past, epidemics have been registered in areas with low vaccination coverage, particularly in Southern Italy. Also the incidence rate of rubella strongly decreased since the end of '90s alongside with the increase of vaccination coverage and was further reduced with the introduction, in 2003, of the National Plan for Elimination of Measles and Congenital Rubella. However, according to the last data available, vaccination coverage against measles, mumps and rubella is 85.3%, still far from the goal of 95% that the WHO suggests in order to stop virus circulation.

Even though vaccination against varicella zoster virus is still not equally offered in all Italian regions, encouraging results have been observed in Sicily. After the launch of a vaccination campaign targeting 2 years old children and 12 years susceptible adolescents an 86 point percent reduction in incidence rates was registered.

Looking at adolescents, vaccination against Human Papilloma Virus (HPV) has to be discussed. HPV is one of the most common sexual transmitted infections in the world and is responsible of about 2.200

2. Le malattie prevenibili da vaccinazione i numeri in Italia

new cases of cervical cancer each year in Italy. In 2007 a free of charge vaccination program tailored to 12 years old females was started in Italy. However vaccination coverage is still deeply heterogeneous in Italian regions and shows a worrying decreasing trend.

Another important disease affecting all the population but, particularly, the elderly and patients at risk, is flu. In Italy each year 8% of the population get the flu with 8,000 deaths due to it and its complications. The last flu season was characterized by the lowest vaccination coverage of the last 10 years. In particular, a 20-30% drop of vaccination coverage occurred because of an inappropriate media alarm relied on a temporal but non-causal relationship of serious and fatal events with flu vaccination. The drop of vaccination coverage determined, during the flu peak, a 13% increase of mortality, especially in elderly hospitalized for flu complications.

Epidemiological data analyzed in this chapter show that thanks to vaccination campaigns most communicable diseases are currently under control. Nevertheless threats are going to be faced because of the reduction in vaccination coverage that has been recently observed. Public Health should act in order to quickly stop this trend and strengthen public confidence in vaccines.



3. Eradicare le malattie infettive. Successi e sfide

Premessa

Eradicare una malattia infettiva significa ottenere che la malattia smetta di circolare nel genere umano (Bartlett J.G., 2012). L'eradicazione di una malattia infettiva, pertanto, rappresenta un formidabile obiettivo per la sanità pubblica, poiché permette da una parte di abbattere la morbosità e la mortalità correlate alla diffusione della malattia, dall'altra di risparmiare ingenti risorse economiche che possano essere investite per altre cause (Barrett S., 2013).

Per due delle malattie che sono state effettivamente debellate, il vaiolo e la peste bovina, il maggior contributo si deve alle vaccinazioni. Le strategie di eradicazione della poliomielite (uno dei più grandi obiettivi di sanità pubblica a livello mondiale) e del morbillo (già eliminato nelle Americhe nel 2002) si basano sul raggiungimento di alte coperture vaccinali in tutti i Paesi del mondo (Omer S.B., 2013). Le malattie infettive, infatti, non riconoscono confini geografici e/o politici e tutte, in particolare quelle prevenibili da vaccino, richiedono un approccio globale e non localistico per la loro prevenzione ed il loro controllo (Ferro A., 2013).

Il Programma Esteso di Immunizzazione (EPI), istituito dalla WHO (World Health Organization) con l'obiettivo di garantire a tutti l'accesso alle vaccinazioni cosiddette "salva-vita", ha per-

messo di ottenere notevoli risultati a livello mondiale nel controllo delle malattie infettive prevenibili con i vaccini. Dall'introduzione dell'EPI nel 1974, le coperture vaccinali nei confronti delle principali malattie infettive dell'infanzia hanno subito una notevole ascesa nei Paesi in via di sviluppo, passando rapidamente da meno del 5% ad oltre l'80% e raggiungendo così i livelli di molti Paesi industrializzati (Greenwood B., 2014). La mortalità dovuta a morbillo, tetano, difterite e pertosse si è ridotta al di sotto dei minimi storici e si è ottenuta l'interruzione della trasmissione del virus della poliomielite in quasi tutti i Paesi del mondo (Okwo-Bele J.M., 2011). L'impatto dell'EPI non è stato confinato solo ai Paesi in via di sviluppo. Si stima infatti che più di 100 milioni di casi di malattie infettive sono stati prevenuti dal 1924 grazie alle vaccinazioni (Greenwood B., 2014). Altro grande contributo nel controllo delle malattie infettive a livello mondiale si deve alla Alleanza Globale per la Vaccinazione e l'Immunizzazione (GAVI), costituita nel 2000 come coalizione di organizzazioni pubbliche e private, con la missione comune di migliorare l'accesso alle vaccinazioni nei Paesi in via di sviluppo (GAVI, 2015).

Nonostante i progressi nelle attività di immunizzazione, gli sforzi per eradicare le malattie prevenibili con i vaccini si scontrano con molti ostacoli, primo fra tutti il rifiuto delle vaccinazioni. Tale ri-



fiuto ha causato, per esempio, un'importante battuta d'arresto nell'eradicazione globale della poliomielite, contribuendo alla persistenza della trasmissione del virus in alcune comunità del Nord della Nigeria e in Pakistan e alla conseguente reintroduzione della malattia in quei Paesi in cui la diffusione era stata interrotta. Allo stesso modo, la persistenza dei casi di morbillo in Europa, in parte attribuita al rifiuto vaccinale, minaccia la sua eliminazione nel nostro continente e quindi la sua eradicazione a livello globale (Omer S.B., 2013). Paradossalmente, il rifiuto nei confronti delle vaccinazioni si diffonde tanto più quanto l'incidenza di una malattia tende a ridursi. L'ultimo miglio nell'eradicazione di una malattia infettiva diventa così il più critico da percorrere: riducendosi sensibilmente l'incidenza delle malattie prevenibili con le vaccinazioni, diminuisce la percezione dei pericoli ad esse associati, mentre è più semplice che vengano amplificati messaggi allarmanti sugli effetti negativi, reali o percepiti, delle vaccinazioni. Malattie come la poliomielite e il morbillo ricadono così nella memoria culturale di un popolo, dal momento che le generazioni si susseguono senza averne esperienza o ricordarne la severità (Saint-Victor S., 2013).

Questo capitolo si propone di descrivere i successi e le sfide nella lotta alle malattie infettive eradicabili. Dopo una preliminare analisi dei criteri che permettono di definire una malattia infettiva come eradicabile, esploreremo il passato, il presente e il futuro attraverso un'analisi delle campagne di eradicazione del vaiolo, della poliomielite e del morbillo. Infine, si tenterà di identificare i principali fattori ostacolanti i programmi di eradicazione, inquadrando il nostro Paese in un contesto globale.

Quando una malattia infettiva è eradicabile?

L'eradicazione di una malattia infettiva, garantendo l'equità e la giustizia per la salute globale, rappresenta oggi l'aspirazione più alta della sanità pub-

blica. Attualmente, si tende a dare definizioni diverse ai termini "eradicazione" ed "eliminazione". Mentre con il termine di eliminazione si fa riferimento ad una definita area geografica con la necessità di continue misure per prevenire il ristabilirsi della trasmissione, l'eradicazione viene definita come la permanente riduzione a zero dell'incidenza mondiale delle infezioni causate da un agente specifico, come risultato di sforzi deliberati, in cui misure di intervento non sono oltre richieste. Ancora oggi, la definizione di eradicazione è in trasformazione (Dowdle W.R., 2011). Non tutte le malattie infettive hanno tuttavia le caratteristiche per poter essere eradicare. Perché l'eradicazione di una malattia infettiva sia fattibile, è necessario che vi sia una concomitanza di fattori biologici e tecnici, economici, politici e sociali (Aylward B., 2000).

In termini di fattibilità biologica e tecnica, è necessario che l'agente eziologico possieda determinate caratteristiche. Il ciclo vitale dell'agente eziologico deve avere come sede esclusivamente l'uomo e non devono esistere reservoirs ambientali (vettori animali o portatori cronici) che possano perpetuare la circolazione del patogeno e la sua moltiplicazione nell'ambiente. È necessaria inoltre l'esistenza di un vaccino efficace e sicuro, in grado di garantire immunità di lunga durata e la pianificazione attenta delle strategie di distribuzione dello stesso. Infine, la malattia causata dal patogeno deve essere clinicamente riconoscibile e facile da diagnosticare (Aylward B., 2000).

I fattori economici devono comprendere la valutazione dei costi delle attività di eradicazione, i potenziali risparmi conseguibili e la possibilità di autofinanziamenti e di fondi da enti governativi e non. I programmi di eradicazione richiedono ingenti somme di denaro per periodi prolungati, con il rischio di incorrere in rischiose lacune finanziarie. È chiaro inoltre come la constatazione dell'effettiva convenienza dell'eradicazione sia di estremo aiuto nella promozione di una campagna. Infine, la consapevolezza del risparmio sui costi dovuto

alla riduzione di attività di controllo post-eradicazione può essere un importante incentivo per i governi nel sostenere l'iniziativa (Keegan R., 2011). Le possibilità di successo aumentano quando grandi Paesi endemici, come la Cina o l'India, autofinanziano le attività di eradicazione. È pur vero che in zone come l'Africa, il Sud dell'Asia e altre aree povere sono necessari fondi di aiuto provenienti dall'esterno, non essendo garantita la continuità dei finanziamenti. Governi di Paesi non endemici e associazioni non governative hanno tuttavia sempre sostenuto finanziariamente le campagne di eradicazione, spinti in parte da fattori umanitari, in parte dall'impatto che la malattia aveva a livello nazionale ed internazionale (Keegan R., 2011).

Quando una malattia viene eradicata tutti i Paesi ne traggono un beneficio. I Paesi che hanno investito nella vaccinazione post-eliminazione e pre-eradicazione risparmiano risorse da poter destinare ad altri scopi. Ovviamente anche i Paesi endemici ne beneficiano, e in modo diverso. Non solo evitano la necessità di vaccinazioni future, ma si liberano della malattia. Ogni Paese quindi ottiene un beneficio, che varia per natura e per entità (Barret S., 2013). I programmi di eradicazione fino ad ora sono stati giustificati primariamente sulla base del bisogno di salute e della fattibilità tecnica, piuttosto che per fattori economici. Delle iniziative di eradicazione del secolo scorso, solo la campagna di eradicazione contro il vaiolo è stata promossa in termini di rapporti costi-efficacia favorevoli (Aylward B., 2000), anche se nessuna valutazione formale completa fu mai eseguita prima del suo lancio (Keegan R., 2011). Oggi, tuttavia, una valutazione costi-efficacia favorevole gioca un

ruolo chiave nel giustificare gli sforzi e le risorse impegnati in una campagna di eradicazione (Aylward B., 2000).

Infine i fattori politici e sociali sono fondamentali nelle azioni di eradicazione. La precarietà dei governi, le guerre e i conflitti armati sono la prima causa di dislocamento di popolazioni, di migrazioni, di riduzione dell'accesso alle strutture pubbliche e dei fondi. In tali contesti le priorità dei Paesi cambiano radicalmente, e diventa difficile coordinare le attività stabilite da un programma di eradicazione, in particolare laddove non ci sono sistemi sanitari in grado di garantire le attività di sorveglianza e contenimento (Keegan R., 2011). L'attuale stato bellicoso tra nazioni è un elemento sfavorevole nella lotta alla poliomielite, al contrario di quanto avvenne negli anni di lotta al vaiolo (Henderson D.A., 2011).

Relativamente ai fattori sociali, la percezione che si ha della malattia è essenziale. Se vissuta dalla popolazione come una reale minaccia, allora è in grado di generare supporto politico e finanziario, e anche alti livelli di accettazione da parte di tutte le fasce sociali (Keegan R., 2011). È stato così per il vaiolo: la sensazione di minaccia mortale vissuta nei Paesi endemici ha favorito l'accettazione della vaccinazione di massa (Henderson D.A., 2011). Le disuguaglianze socio-economiche possono inoltre tradursi in casi più o meno isolati di resistenza agli interventi di eradicazione. I moderni mezzi di comunicazione e informazione sono elementi preminenti a disposizione delle campagne di eradicazione, in quanto consentono di raggiungere alti livelli di efficacia e completezza nella diffusione delle informazioni e nella gestione della sorveglianza (Keegan R., 2011).

L'eradicazione delle malattie infettive: passato, presente e futuro.

L'eradicazione del vaiolo: il trionfo della sanità pubblica.

Dopo la prima proposta avanzata dalla WHO per una campagna mondiale di eradicazione del vaiolo nel 1953 e rifiutata in quanto definita “non realistica”, nel 1966 l'Assemblea Mondiale della Sanità vagliò un programma speciale in cui la WHO avrebbe contribuito per 2,4 milioni di dollari all'anno, con fondi aggiuntivi forniti da governi nazionali ed organizzazioni non governative (Henderson D.A., 2011). Il 1 gennaio 1967 la WHO lanciò il programma intensivo di eliminazione del vaiolo e l'Etiopia, nel 1971, fu l'ultimo paese endemico ad iniziare il programma di eradicazione (Concini B., 1983). Si è trattato di uno sforzo universale senza precedenti, con la cooperazione di tutti i Paesi del mondo e la partecipazione attiva di più di 50 Paesi. Memorabile fu la cooperazione, anche durante i giorni più bui della guerra fredda, tra Unione Sovietica e Stati Uniti, che si impegnarono con grandi donazioni di vac-

cino (Henderson D.A., 2011).

La strategia di base del programma lanciato dalla WHO nel 1967 comprendeva tre azioni mirate e complementari che si rivelarono fondamentali per il successo della campagna (Henderson D.A., 2011). La prima azione fu il programma di vaccinazione di massa in tutti i Paesi endemici, in modo da assicurare la copertura dell'80% della popolazione. L'immunizzazione di massa aveva come obiettivo la riduzione delle persone suscettibili e di conseguenza il contenimento delle epidemie e della diffusione della malattia. Le azioni di sorveglianza e contenimento, secondo cardine del programma, iniziarono più o meno contemporaneamente alla vaccinazione di massa. L'isolamento delle aree colpite, la mobilitazione di personale medico e paramedico, la vaccinazione mirata dei contatti dei nuovi casi furono azioni dirimenti in Paesi come l'India, il Bangladesh, l'Indonesia e il Pakistan, dove la vaccinazione di massa aveva avuto lacune di implementazione. Infine, importanza fondamentale rivestì la distribuzione regolare di rapporti di sorveglianza. Dal maggio 1968 iniziò ad essere pubblicato un report internazionale nel Registro Epidemiologico Settimanale della WHO, con ca-

VAIOLO	Agente eziologico	Virus del vaiolo, genere Orthopoxvirus, famiglia Poxviridae.
	Trasmissione	Contagio per contatto diretto o tramite i liquidi corporali infetti, la saliva e le escrezioni nasofaringee o gli oggetti personali contaminati come abiti o lenzuola.
	Sintomi	Dopo un periodo di incubazione asintomatico di 7-17 giorni, compaiono per 2-4 giorni febbre alta, malessere, cefalea, dolori muscolari e vomito. Successivamente compare una eruzione cutanea caratteristica, con piccole macchie rosse a partire da bocca e lingua che si estende su tutto il corpo in 24 ore. Le macchie si infettano diventando vescicole purulente, poi croste che si staccano.
	Vaccinazione	Vaccino a virus vivo attenuato, sicuro ed efficace. Garantisce una elevata immunità per 3-5 anni, dopodiché il livello di protezione decresce. Efficace nel prevenire la malattia nel 95% delle persone vaccinate.
	Ieri	Considerato un fardello per l'umanità, il vaiolo ha decimato popolazioni, causato l'estinzione di civiltà come Incas e Aztechi. Solo nel 1967 tra i paesi endemici si registravano più di 10 milioni di casi, con una mortalità tra 20% e 60%.
	Oggi	Ad oggi il mondo è libero dalla malattia, dopo la dichiarazione di eradicazione del 1980. In Italia la vaccinazione è stata abrogata nel 1981. Nessun caso di vaiolo è stato più osservato nel mondo.
	Domani	La possibilità che il virus del vaiolo possa tornare a circolare è, seppur esistente, pressoché pari allo zero. Il mondo è stato liberato dal vaiolo.

denza bimensile, fino al 1977. In questo modo la situazione epidemiologica veniva strettamente monitorata e il controllo centrale dell'OMS dimostrava la presenza costante e l'impegno attivo nella lotta al vaiolo.

All'inizio della campagna, nel 1967, i Paesi considerati endemici per la malattia erano 30 e includevano il Brasile, la maggior parte dei Paesi dell'Africa sub-Sahariana, e, in Asia, l'India, il Pakistan, il Bangladesh, l'Afghanistan, il Nepal e l'Indonesia. Solo un caso su 20 veniva denunciato (Condini B., 1983) e si stimavano realmente almeno 10 milioni di casi di vaiolo nelle aree endemiche (Henderson D.A., 2011). Dopo soli tre anni il numero di casi di vaiolo era sceso del 70%. Nel 1972 si arrivò ad un miglioramento tale della sorveglianza ufficiale che un caso su tre era notificato e la stima reale dei casi arrivava a 200 mila.

Dopo soli 3 anni e 5 mesi dall'inizio della campagna, si registrò l'ultimo caso di vaiolo in 20 Paesi africani, tra i più poveri e pesantemente colpiti dalla malattia. Successivamente i programmi si estesero con successo alle rimanenti nazioni africane. In oriente, l'India e il Bangladesh rappresentarono due ostacoli non indifferenti: l'alta densità di popolazione, le migrazioni e la povertà favorivano il diffondersi incontrollato della malattia. La strategia di sorveglianza e contenimento venne implementata con i mezzi e le tecniche richieste dal caso, e divenne la chiave del successo negli ultimi stadi della campagna. Non meno drammatici furono i capitoli di Etiopia e Somalia, dove ogni giorno erano da reinventare le strategie con cui proseguire nel programma (Greenwood B., 2014). L'ultimo caso di vaiolo fu registrato il 26 ottobre 1977 in Somalia. Nel dicembre 1979 una commissione speciale preparò un report destinato alla WHO, annunciando l'avvenuta eradicazione del vaiolo dal mondo e raccomandando la cessazione della vaccinazione in tutti i Paesi. Il report fu definitivamente approvato l'8 maggio 1980 dall'Assemblea Mondiale della Sanità e, con questo, venne ufficialmente dichiarata l'eradicazione mon-

diale del vaiolo. La campagna aveva impiegato solo 9 mesi e 26 giorni in più rispetto al programmato per liberare il mondo dalla malattia. Il direttore generale della WHO definì l'eradicazione del vaiolo come "un trionfo dell'organizzazione e della gestione sanitaria, non della medicina". Adesso, può sicuramente definirsi come il trionfo della sanità pubblica.

La poliomielite nel mondo: la necessità di uno scatto finale.

Nel 1988 la WHO lanciò l'iniziativa per l'eradicazione globale della poliomielite (Global Polio Eradication Initiative; GPEI), quando la malattia era endemica in 125 Paesi e paralizzava più di 350.000 bambini ogni anno (Fiore L., 2013). Inizialmente il raggiungimento dell'obiettivo venne fissato per il 2000. Tuttavia, proprio nell'ultimo miglio, l'eradicazione globale della poliomielite si è rivelata una sfida molto più complessa di quanto non fosse previsto, costringendo di anno in anno lo spostamento degli obiettivi di eradicazione, oggi fissati per il 2018.

Il poliovirus selvaggio di tipo 2 è stato eliminato a livello mondiale nel 1999 e si può considerare ormai eradicato anche il sierotipo 3, con l'ultimo caso notificato il 10 novembre 2012, nello Yobe, Nigeria (Kew O.M., 2014). Il sierotipo 1 attualmente persiste in due Paesi, Afghanistan e Pakistan, dopo che anche la Nigeria è stata ufficialmente dichiarata polio-free nel settembre 2015 (WHOa, 2015).

La Regione Europea della WHO è stata ufficialmente dichiarata libera da polio nel 2002. In tutti i Paesi europei le coperture vaccinali (3 dosi per il vaccino inattivato di Salk) sono elevate e sono attivi i sistemi di sorveglianza raccomandati dalla WHO per il mantenimento dello status polio-free (sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute e sorveglianza ambientale sui reflui urbani). In Italia l'ultimo caso di poliomielite risale al 1982 (Ministero della Salute, 2014).

POLIOMIELITE

Agente eziologico	Poliovirus tipo 1, 2 e 3, genere Enterovirus, famiglia Picornaviridae.
Trasmissione	Il contagio avviene principalmente per via oro-fecale, attraverso l'ingestione di acqua o cibi contaminati o, in misura minore, per via oro-orale tramite la saliva e le goccioline emesse con i colpi di tosse e gli starnuti da soggetti ammalati o portatori sani.
Sintomi	Sintomi iniziali sono febbre, stanchezza, vomito, irrigidimento del collo e dolori agli arti. Una minima parte delle infezioni, circa l'1%, porta a una paralisi flaccida irreversibile, mentre il 5-10% dei malati muore a causa della paralisi dei muscoli dell'apparato respiratorio.
Vaccinazione	Esistono due tipi di vaccini diversi: quello "inattivato" di Salk (IPV), da somministrare con iniezione intramuscolo, e quello "vivo attenuato" di Sabin (OPV), da somministrare per via orale. Dal 2002, anno in cui la Regione Europea dell'OMS è stata dichiarata polio-free, in Italia è stata adottata in modo definitivo la vaccinazione obbligatoria con virus inattivato (IPV) consentendo di mantenere l'immunità nella popolazione.
Ieri	Nel 1988 la malattia era endemica in 125 paesi e paralizzava all'anno più di 350 mila bambini. Grazie alla campagna di eradicazione, sono stati eradicati i poliovirus tipo 2 e tipo 3, rispettivamente nel 1999 e nel 2012.
Oggi	La malattia, causata dal sierotipo 1, è ancora presente in Afghanistan e Pakistan. Nei paesi dichiarati polio-free continuano la sorveglianza attiva e la vaccinazione antipolio, al fine di mantenere lo stato di eradicazione.
Domani	Sono in aumento gli sforzi per eliminare la malattia dai paesi in cui ancora è presente; contemporaneamente sarà sempre maggiore la necessità di una fitta sorveglianza dei casi e la vaccinazione attiva della popolazione. Lo sforzo umano è davvero ad un passo dall'eradicazione mondiale della poliomielite.

Tuttavia, il virus della poliomielite, a causa dei continui spostamenti delle popolazioni, sporadicamente migra dai Paesi endemici e viene importato in Paesi già da tempo dichiarati liberi da polio. La diffusione internazionale è facilitata anche dal fatto che il poliovirus, a differenza del vaiolo e del morbillo, può causare una infezione asintomatica, per cui una persona infetta potrebbe trasmettere la malattia passando inosservata (Butler D., 2013). Nel 2013, un poliovirus tipo 1 selvaggio si è diffuso dal Pakistan alla Siria, determinando 27 casi di poliomielite (Aylward R.B. e Alwan A., 2014). La Siria era stata dichiarata polio-free ben 15 anni fa, ma ora, a causa della guerra civile che ha provocato il crollo delle coperture vaccinali infantili, riemerge il rischio che la malattia possa tornare ad essere endemica (Butler D., 2013). Poliovirus, sempre originari del Pakistan, sono stati individuati nel 2012 anche in campioni di acque reflue in Egitto, nonché in Israele, in Cisgiordania e nella Striscia di Gaza agli inizi del 2013 (UNICEF, 2014). A fronte di ciò, si è innalzato il livello di attenzione per il rischio di una possibile diffusione di questo virus

in Europa (Butler D., 2013).

Diversi ostacoli, anche di natura culturale e religiosa, mettono a rischio il programma di eradicazione mondiale della poliomielite. In Nigeria ed in Pakistan, ad esempio, si è assistito ad una vera e propria campagna contro la vaccinazione antipolio, ad opera di islamisti che accusavano la vaccinazione di causare sterilità e impotenza. Il timore contro le vaccinazioni ha generato in diversi casi addirittura una contrapposizione fisica alle squadre dei vaccinatori (Warraich H.J., 2009).

Il 5 maggio 2014 la Direzione Generale della WHO ha dichiarato la diffusione del poliovirus un rischio per la sanità pubblica e un'emergenza internazionale (WHO, 2014), rimarcando la necessità di risposte coordinate in ogni paese al fine di evitare il fallimento di un programma che proprio negli ultimi anni ha raggiunto i suoi maggiori risultati: il numero di nuovi casi di polio è sceso oltre il 99% dal lancio della Global Polio Eradication Initiative, con soli 66 casi riportati nel 2015, di cui 49 in Pakistan e 17 in Afghanistan (CDC, 2015).

Il morbillo: la fine della malattia più contagiosa è possibile.

Il morbillo è l'altro grande potenziale candidato all'eradicazione globale. Infatti, non solo esiste un vaccino sicuro ed efficace ed esami accurati per la sua diagnosi, ma, al pari del vaiolo e della poliomielite, il morbillo ha come unico serbatoio l'uomo: pertanto, una volta interrotta la trasmissione umana, il virus scompare poiché non è in grado di replicarsi negli animali. Nella Regione delle Americhe il morbillo è stato eliminato nel 2002, e questo traguardo rappresenta un ulteriore elemento a sostegno della fattibilità del programma di eradicazione (Bellini W.J., 2011).

Per molti aspetti l'eradicazione del morbillo sarebbe più semplice di quella della poliomielite. Il vaccino del morbillo assicura infatti un'efficacia vaccinale del 99% con solo due dosi. Inoltre, quasi tutti i casi di morbillo si manifestano con chiari sintomi clinici, rendendo pressoché semplice la diagnosi. Tuttavia il morbillo pone diverse sfide, prima fra tutte

la sua estrema contagiosità. Il virus del morbillo è infatti il più contagioso al mondo, potendo infettare virtualmente chiunque non sia vaccinato. Per interrompere la trasmissione del morbillo è necessario perciò che più del 95% della popolazione sia vaccinata. Invece il virus della poliomielite non si trasmette con la stessa facilità, per cui è sufficiente una copertura vaccinale dell'80-85% per interrompere la trasmissione. Inoltre, il vaccino del morbillo, dovendo essere inoculato, richiede un certo grado di esperienza, mentre invece il vaccino antipolio, in forma orale, può essere facilmente somministrato anche da volontari (Roberts L., 2015).

Ad oggi, il morbillo viene percepito come una malattia di scarsa gravità, soprattutto nei Paesi più ricchi, e ciò si deve principalmente a due ragioni. Da un lato in questi Paesi il morbillo si manifesta con una sintomatologia che nella maggior parte dei casi si risolve senza dar luogo a complicanze. Dall'altro, l'esistenza di sistemi sanitari efficienti ha consentito, anche attraverso una crescente dif-

MORBILLO

Agente eziologico	Virus del morbillo, genere Morbillivirus, famiglia Paramixoviridea.
Trasmissione	Una delle malattie infettive a più elevata contagiosità. Si trasmette per via aerea, tramite le goccioline provenienti dalle secrezioni nasali e faringee.
Sintomi	Sintomi iniziali simili ad un raffreddore, con una febbre che tende ad aumentare. Caratteristica è l'eruzione cutanea, con piccoli punti rosso vivo, che diffonde su tutto il corpo. Seppur raramente, la malattia può essere seguita da severe complicanze: otite media, laringite, diarrea, polmonite e panencefalite, per lo più conseguenza di superinfezioni batteriche.
Vaccinazione	Vaccino a virus vivo attenuato. Sono previste due dosi di vaccino, la prima intorno al 12°-15° mese di vita, la seconda raggiunti i 6 anni di età, permettendo di raggiungere una copertura del 99%. La vaccinazione in Italia non è obbligatoria ma fortemente consigliata.
Ieri	Nell'era pre-vaccinale il morbillo uccideva da 5 a 6 milioni di persone all'anno, per la maggior parte bambini. La scoperta del vaccino ha permesso di ridurre il numero dei casi e delle morti correlate alla malattia, ma non sono stati raggiunti i tassi di copertura richiesti affinché si interrompa la trasmissione della malattia.
Oggi	Il morbillo è già stato eliminato nel continente americano e anche in alcuni Paesi come la Finlandia e l'Australia, mentre in altri quest'obiettivo è a portata di mano. L'impegno è nel rafforzare i sistemi di sorveglianza e a favorire l'adesione alla vaccinazione, unica strategia che permetta di bloccare la trasmissione del virus.
Domani	Il piano di eliminazione di morbillo e rosolia è stato implementato e attualmente, si considera l'eradicazione della malattia dal pianeta raggiungibile per l'anno 2020. Gli sforzi e l'impegno dei governi e dell'OMS sono tutti proiettati in questa direzione.



fusione della vaccinazione, una notevole riduzione della mortalità correlata al morbillo, contribuendo a diminuire la percezione dei pericoli e dei rischi ad esso legati (Keegan R., 2011).

Tuttavia, nei Paesi in via di sviluppo, si stima che più della metà dei casi di morbillo che si verificano ogni anno sviluppi gravi complicanze. Il morbillo infatti sopprime il sistema immunitario, specialmente nei soggetti già immunocompromessi o malnutriti, rendendoli vulnerabili ad altre infezioni. La polmonite è la principale causa di morte, seguita dalla diarrea e dalla disidratazione. La mortalità associata a morbillo varia dal 2 al 15% in questi Paesi, raggiungendo il 25% in alcuni focolai epidemici (Roberts L., 2015).

In Europa e nei Paesi più ricchi la ridotta percezione dei rischi correlati al morbillo ha spostato l'attenzione sui possibili effetti avversi dei vaccini, quasi sempre non documentati. Si è assistito così al diffondersi del rifiuto vaccinale, alimentato dall'ipotesi, peraltro ormai dichiarata infondata da numerosi studi scientifici, che la vaccinazione MPR (Morbillo-Parotite-Rosolia) potesse essere associata ad autismo. La resistenza alla vaccinazione ha comportato un calo notevole delle coperture vaccinali ed un incremento dell'incidenza di morbillo a livello mondiale, con la conseguente comparsa di focolai epidemici anche laddove la malattia era stata dichiarata eliminata e la mancata eliminazione in Europa, programmata nel 2015 (Saint-Victor S., 2013).

Eradicare definitivamente il morbillo a livello globale è un obiettivo ambizioso ma realizzabile. Formidabili progressi sono stati compiuti negli ultimi 15 anni grazie ai programmi di vaccinazione. Dal 2000 al 2014 l'incidenza annuale del morbillo nel mondo è diminuita del 73% (da 146 a 40 casi per milione di popolazione) e il numero annuale di decessi è diminuito del 79% (da 546.800 a 114.900). Nel 2014, circa l'85% dei bambini nel mondo ha ricevuto una dose di vaccino contro il morbillo entro il compimento del primo anno di età (73% nel 2000). Si stima che nel periodo

2000-2014 sono stati evitati 17,1 milioni di decessi per morbillo (Filia A., 2015).

I maggiori miglioramenti, in termini di riduzione dell'incidenza, sono stati osservati nelle Regioni dell'Africa, del Mediterraneo Orientale ed in Europa (WHOc, 2015). Tuttavia, perché veramente si possa raggiungere l'ambizioso obiettivo, c'è bisogno nei prossimi anni di un contributo più importante anche dalle altre Regioni del mondo. In particolare, spiega la WHO, è necessario che tutti i bambini del mondo possano avere accesso e dunque ricevere due dosi di vaccino. Secondo alcune stime, infatti, sono ancora 20 milioni i bambini che al 2014 non avevano fatto neanche la prima dose, e circa la metà di questi si trovano in sole sei nazioni: India, Nigeria, Pakistan, Indonesia, Etiopia e Congo (WHOob, 2015). Anche per questo, molti di questi Paesi sono stati colpiti da epidemie di morbillo nel corso del 2014. Focolai piuttosto grandi di contagio sono stati riscontrati anche in Afghanistan, Cina, Vietnam, Filippine, Bosnia, Ucraina e anche Italia (WHOc, 2015). Come si può immaginare, questi focolai mettono a duro rischio l'obiettivo di eradicazione, dimostrando che ancora molti sforzi devono essere fatti a livello dei singoli Paesi perché i programmi di immunizzazione siano realmente efficaci e indicando il bisogno di campagne informative efficaci per i genitori, che li convincano dei benefici associati alla vaccinazione e dei rischi che comporta non farla.

L'eradicazione del morbillo potrebbe essere ostacolata dalla coesistenza di un altro programma di eradicazione, quello della poliomielite. Al contrario, l'interruzione della trasmissione della poliomielite a livello globale rinnoverebbe la fiducia nei vaccini e nelle loro potenzialità di eradicare le malattie, rendendo il morbillo il sicuro prossimo candidato all'eradicazione (Cochi S., 2015, Keegan R., 2011).

Conclusioni.

L'eradicazione di una malattia infettiva assume un significato sia simbolico che strategico. Il significato simbolico risiede nel fatto che rappresenta la

vittoria del progresso scientifico e tecnologico, e quindi dell'ingegno dell'uomo, nei confronti della malattia, della sofferenza e della morte. Il valore strategico invece è di tipo più razionale ed è ben sintetizzato da quelle che possono definirsi le "principali attrattive" delle iniziative di eradicazione globale: l'eradicazione infatti rappresenta il punto finale di arrivo degli interventi di sanità pubblica; presenta generalmente un rapporto costo-efficacia favorevole e convince facilmente gli investitori "esterni" al programma di eradicazione; promuove la cultura della prevenzione, migliora l'accettabilità di altri interventi di sanità pubblica e contribuisce al miglioramento, sia infrastrutturale che in termini di capacità umane, dei sistemi sanitari; concorre, infine, all'avanzamento della giustizia sociale e dell'equità in sanità (Dowdle W.R., 2011).

Quanto esposto in precedenza tuttavia ci insegna che l'eradicazione di una malattia infettiva è un obiettivo tanto ambizioso quanto difficile e che, per quanto riguarda il nostro Paese, ci troviamo in fasi diverse relativamente alle tre malattie considerate: il vaiolo è eradicato, la poliomielite è in fase avanzata di eradicazione, mentre per il morbillo la strada da percorrere è ancora lunga. E allora vale la pena tentare di riassumere, in via conclusiva, quelli che possono considerarsi i principali fattori ostacolanti il processo di eradicazione, in particolare del morbillo, in Italia come nel resto del mondo (Keegan R., 2011).

I fattori politici sono sicuramente importanti. Non vi è dubbio che se gli anni '50, durante i quali il programma di eradicazione del vaiolo fu lanciato, furono un periodo di relativa tranquillità sul fronte dei conflitti e delle guerre, non si può dire lo stesso per i periodi più recenti durante i quali sono stati lanciati i programmi di eradicazione della poliomielite e del morbillo, periodi recenti caratterizzati inoltre da fenomeni di migrazione di massa importanti (Keegan R., 2011). Egualmente significativi sono i fattori sociali, in quanto è ben noto che l'accettabilità di un programma di eradicazione è minima quando la

percezione del rischio nella popolazione è bassa (Saint-Victor D.S., 2013). E la percezione del rischio è minima quando l'incidenza della malattia è contenuta (come nel caso della poliomielite nella maggior parte dei Paesi) o quando la letalità è limitata (come nel caso del morbillo nei Paesi ricchi), ponendo le basi per il diffondersi dei movimenti anti-vaccinali.

Probabilmente decisivi sono i fattori economici. Sebbene il programma globale di eradicazione sia altamente costo-efficace (Levin A., 2011), il costo totale del programma di eradicazione del morbillo è stato stimato pari a 5-8 miliardi di dollari, probabilmente inferiore a quello della poliomielite e superiore a quello del vaiolo (Keegan R., 2011). Si tratta indubbiamente di risorse ingenti, anche alla luce dell'attuale contesto di crisi economico-finanziaria che rende necessario in molti Paesi il contenimento della spesa pubblica e della spesa sanitaria e che può mettere a rischio i programmi di eradicazione.

Il poter disporre di un sistema sanitario efficace ed efficiente rappresenta un fattore cruciale nel determinare il successo dei programmi di eradicazione. È ben noto che l'Italia, da questo punto di vista, non ha nulla da invidiare ad altri Paesi, con uno stato di salute della popolazione decisamente buono, una spesa sanitaria sufficientemente contenuta ed un'organizzazione dei servizi di prevenzione ben radicata sul territorio. È necessario tuttavia rinnovare l'impegno politico nel sostenere i programmi di eradicazione, con l'assicurazione di risorse adeguate, che deve riguardare non soltanto e non tanto il governo centrale, ma soprattutto i governi regionali. E c'è bisogno, forse più di ogni altra cosa, di una rinnovata fiducia della popolazione nei confronti delle vaccinazioni e del sostegno dei cittadini nel migliorare le coperture vaccinali. Ciò consentirà l'eradicazione della poliomielite e del morbillo e, più in generale, rafforzerà le azioni di sanità pubblica e di prevenzione, proiettando nel mondo l'immagine di un Paese che vuole crescere investendo sul futuro.



Bibliografia

- Aylward RB, Alwan A. Polio in Syria. *Lancet*, 2014;383:489-491.
- Aylward B, Hennessey KA, Zagaria N, Olivè J-M, and Cochi S. When is a disease eradicable? 100 years of lessons learned. *American Journal of Public Health*, 2000;90:1515-1520.
- Barrett S. Economic considerations for the eradication endgame. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 2013;368:20120149.
- Bartlett JG. L'obiettivo della eradicazione delle malattie infettive. *Stato dell'arte*. 2012. Disponibile a: <http://www.sjdiem.it/DOCUMENTI/Eradicazionemalinfeittive.pdf>
- Bellini WJ, Rota PA. Biological feasibility of measles eradication. *Virus Research*, 2011;162:72-79.
- Butler D. Polio risk looms over Europe. *Nature*, 2013;502:601-602.
- CDC. Updates on CDC's Polio Eradication Efforts. 2015. Disponibile a: <http://www.cdc.gov/polio/updates/>
- Cochi S. A no-brainer: How to transition from polio eradication to measles eradication. 2015. Disponibile a: <http://www.devex.com/news/a-no-brainer-how-to-transition-from-polio-eradication-to-measles-eradication-87077>
- Concini B. I grandiosi successi della moderna profilassi internazionale: eradicazione del vaiolo. In: *Atti Accademia Roveretana degli Agiati*. Edizione Accademia Roveretana degli Agiati, 1983;21-22(B):33-50.
- Dowdle WR, Cochi SL. The principles and feasibility of disease eradication. *Vaccine* 2011;29S:D70-D73.
- Ferro A, Bonanni P, Castiglia P. Il valore scientifico e sociale della vaccinazione. *VaccinarSi*. 2013. Disponibile a: <http://www.vaccinarsi.org/vantaggi-rischi-vaccinazioni/il-valore-scientifico-e-sociale-della-vaccinazione.html>
- Filia A, Del Manso M, Rota MC, Declich S, Nicoletti L, Magurano F, Bella A. Morbillo & Rosolia News, Dicembre 2015. Disponibile a: www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino.asp
- GAVI the Vaccine Alliance. About Gavi, the Vaccine Alliance. 2015. Disponibile a: <http://www.gavi.org/about/>
- Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 2014;369:20130433.
- Henderson DA. The eradication of smallpox. An overview of the past, present, and future. *Vaccine*, 2011;29S:D7-D9.
- Fiore L, Buttinelli G, Fiore S. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza delle paralisi flaccide acute e della circolazione ambientale di poliovirus e altri enterovirus in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità. *Rapporti ISTISAN* 13/44, 2013.
- Keegan R, Dabbagh A, Strebel PM, Cochi SL. Comparing measles with previous eradication programs: enabling and constraining factors. *Journal of Infectious Diseases*, 2011;204S:S54-S61.
- Kew OM, Cochi SL, Jafari HS, Wassilak SGF, Mast EE, Diop OM, Tangermann RH, Armstrong GL. Possible Eradication of Wild Poliovirus Type 3 — Worldwide, 2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2014;63:1031-1033.
- Levin A, Burgess C, Garrison LP Jr, Bauch C, Babigumira J, Simons E, Dabbagh A. Global eradication of measles: an epidemiologic and economic evaluation. *Journal of Infectious Diseases*, 2011;204S:S98-106.
- Ministero della Salute. Poliomielite, aggiornamento delle raccomandazioni di immunoprofilassi. 2014. Disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1571
- Okwo-Bele JM, Cherian T. The expanded programme on immunization: a lasting legacy of

- smallpox eradication. *Vaccine*, 2011;29S:D74–D79.
- Omer SB, Orenstein WA, Koplan JP. Go big and go fast. Vaccine refusal and disease eradication. *New England Journal of Medicine*, 2013;368:1374-1376.
- Roberts L. Is measles next?. *Science*, 2015;348:958-963.
- Saint-Victor DS, Omer SB. Vaccine refusal and the endgame: walking the last mile first. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 2013;368:20120148.
- UNICEF. Al via la più grande campagna di vaccinazioni di sempre in Medio Oriente. Emergenza Siria - Archivio 2013-2014. 2014 Disponibile a: <http://www.unicef.it/doc/5219/al-via-maxi-campagna-vaccinazioni-medio-oriente.htm>.
- Warraich HJ. Religious opposition to polio vaccine. *Emerging Infectious Diseases*, 2009;15:978.
- WHO. WHO statement on the meeting of the International Health Regulations Emergency Committee concerning the international spread of wild poliovirus. 2014. Disponibile a: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/polio-20140505/en/>
- WHOa. WHO Removes Nigeria from Polio-Endemic List. 2015. Disponibile a: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/nigeria-polio/en/>
- WHO b. Progress towards regional measles elimination, worldwide, 2000–2014. *Weekly epidemiological record* 2015;90:617–632. Disponibile a: <http://www.who.int/wer>
- WHOc. Goal 2: Achieve measles elimination. In atti: SAGE meeting of 20-22 October 2015; Geneva. Disponibile a: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/8_GVAP_Secretariat_report_2015_Measles.pdf

SUMMARY

The eradication of infectious diseases. Achievements and challenges.

Disease eradication is an attractive goal for public health since it can lead to a reduction in morbidity and mortality as well as to enormous cost savings. The main goal of each eradication strategy is to achieve and maintain high vaccination coverage. Global coverage of vaccination against many important infectious diseases of childhood has been enhanced dramatically since the creation of WHO's Expanded Program of Immunization in 1974 and of the Global Alliance for Vaccination and Immunization in 2000. Nevertheless, not all infectious diseases can be considered eradicable. In fact, the feasibility of the eradication process depends on a tight conjunction among biological, technical, economic, political and social factors.

In terms of biological and technical feasibility, smallpox proved to be an ideal candidate for eradication. Smallpox program required the cooperation of all countries throughout the world and the active participation of more than 50 countries. The challenge was formidable and unprecedented. Furthermore, the program catalyzed a new era during which interest in vaccination for disease prevention grew rapidly. In 1988 the World Health Assembly launched the Global Polio Eradication Initiative, built on many lessons learned from smallpox eradication, including the large-scale deployment of technical assistance, implementing agendas of innovation and research and the use of professionally planned and guided advocacy. From 1988 through 2000, the number of countries where polio was endemic decreased from 125 to 20. Wild-type 2 and wild-type 3 polioviruses have not been detected worldwide respectively since October 1999 and November 2012. In 2014, the completion of polio eradication was declared a public health emergency. The efforts needed to interrupt wild-type poliovirus 1 transmission are now being focused on the only two remaining endemic countries: Afghanistan and Pakistan.

Measles is another potential candidate for eradication. There is no nonhuman reservoir for the virus, the vaccine is very effective, and available diagnostic tools are of sufficient sensitivity and specificity. Although enormous progress has been made by the Measles Initiative, measles eradication will require an exponential increase in resources and commitment in order to meet the political, social, economic, and technical challenges. The last mile of an eradication process is the hardest to cover. Recent progress in reducing measles mortality may have reduced the perception of threat. In Western Europe, where deaths from measles are rare, there exist pockets of resistance to immunization, especially for the measles vaccine, as a result of the efforts of anti-vaccine groups and highly publicized and unfounded vaccine safety concerns. This is one of the main reasons why Italy is still at the stage of limited control of measles. A strong commitment at both national and regional level is needed in our country in order to reach the elimination goal. Certainly, the completion of polio eradication worldwide will provide renewed confidence in the potential of vaccines and will open the door to protect from other diseases such as measles that still kills and injures children.



4. L'attuale offerta vaccinale: il Nuovo Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale 2017-2019

Il Calendario vaccinale incluso nel nuovo Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019, approvato in Conferenza Stato-Regioni con Intesa del 19 gennaio 2017, è stato inserito nel nuovo DPCM sui LEA. La lunga discussione che lo ha portato ad essere incardinato nei Livelli Essenziali di Assistenza, come parte del diritto esigibile alla salute e ai servizi che la devono garantire e proteggere, non è stato semplice, ma si è articolato nella complessità del dialogo tra settori e istituzioni che compongono e caratterizzano il patrimonio rappresentato dal nostro Sistema Sanitario Nazionale.

Il PNPV esce rafforzato sia economicamente che concettualmente da tale processo, consolidandosi anche nell'opinione pubblica, come dimostrato dal dibattito intenso, allargato al pubblico generale, ai governi e alle amministrazioni decentrate, allo stesso Parlamento che ne ha accompagnato l'approvazione. Esso è stato realizzato in stretta collaborazione con il Gruppo inter-istituzionale di lavoro "Strategie vaccinali", individuato dal Ministro e istituito nell'ambito del Consiglio Superiore di Sanità, nel quale sono state rappresentate tutte le istituzioni coinvolte nella definizione delle strategie vaccinali, come ISS, AIFA e Regioni, attraverso la presenza anche del coordinatore del Gruppo Interregionale di Sanità Pubblica e Screening (GISPS).

Come è stato ricordato, dopo la potabilizzazione

dell'acqua, l'introduzione dei vaccini rappresenta l'intervento di Sanità Pubblica più importante per l'umanità, in termini di riduzione della suscettibilità alle infezioni, di riduzione dei costi sanitari e sociali legati alle malattie infettive ed ai loro esiti spesso invalidanti. La mancata vaccinazione determina, infatti, danni incalcolabili, anche a prescindere dal numero di decessi che ne possono conseguire. Uno degli studi migliori sui costi della mancata vaccinazione è stato effettuato proprio nel nostro Paese e riguarda l'epidemia italiana di morbillo del 2002-2003, che con circa 20 mila casi notificati comportò una spesa pari a 22 milioni di euro. Lo studio più completo sul tema è stato realizzato dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) statunitensi, che hanno dimostrato come per ogni dollaro investito in vaccini si è verificato un ritorno di 6,8 dollari in costi sanitari diretti (ospedalizzazioni e cure mediche), che sale a 18,4 considerando anche i costi indiretti (tra i quali giorni di lavoro persi, invalidità, etc.). Il Ministero della Salute ha redatto il nuovo PNPV e il relativo Calendario vaccinale, basato sull'intenso lavoro delle principali Società scientifiche del settore igienistico, pediatrico e della medicina generale (StI, FIMG, FIMP, SIP), che lo hanno condiviso con generosa disponibilità e elevato senso etico e professionale, con lo scopo primario di *"armonizzare le strategie vaccinali in atto nel Paese, al fine di garantire alla popolazione, in-*

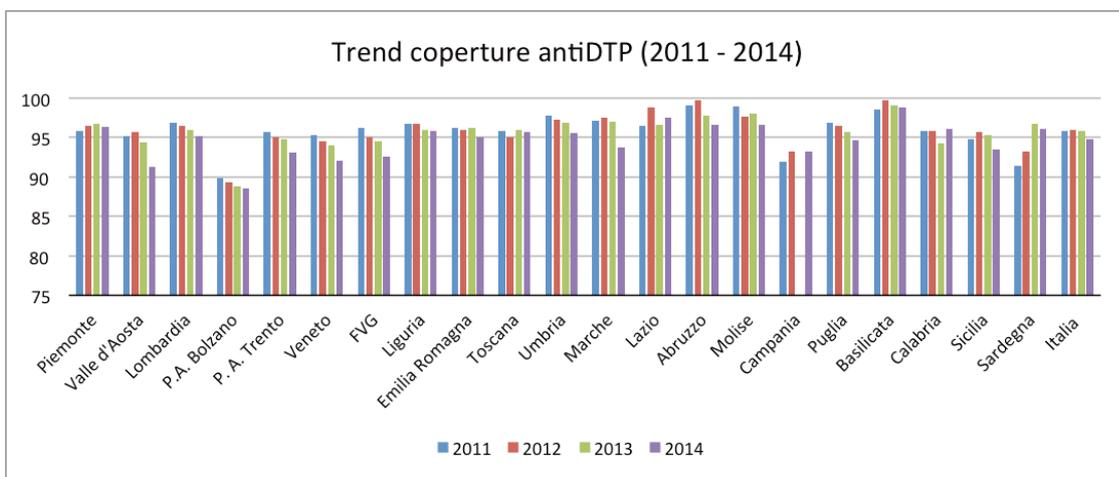
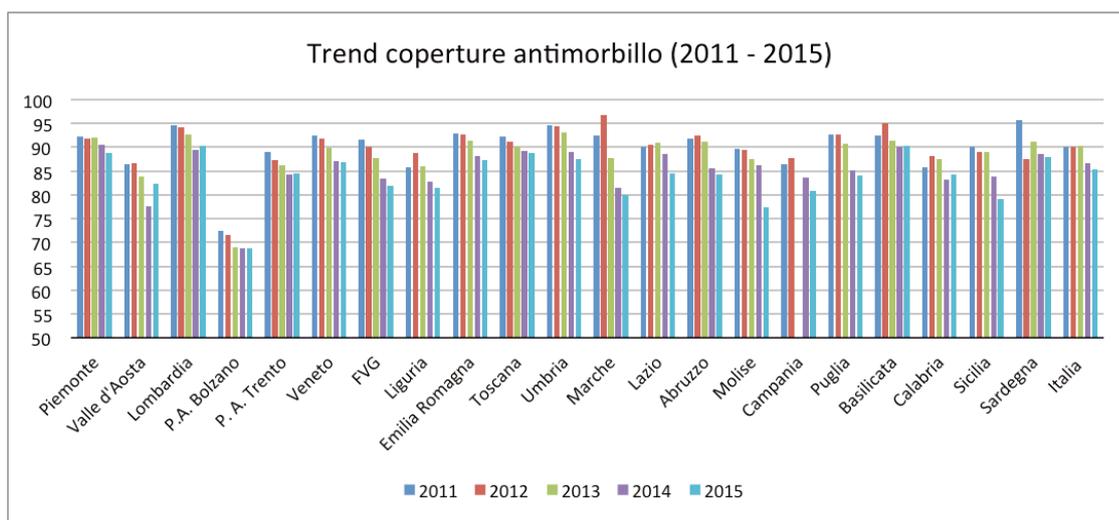
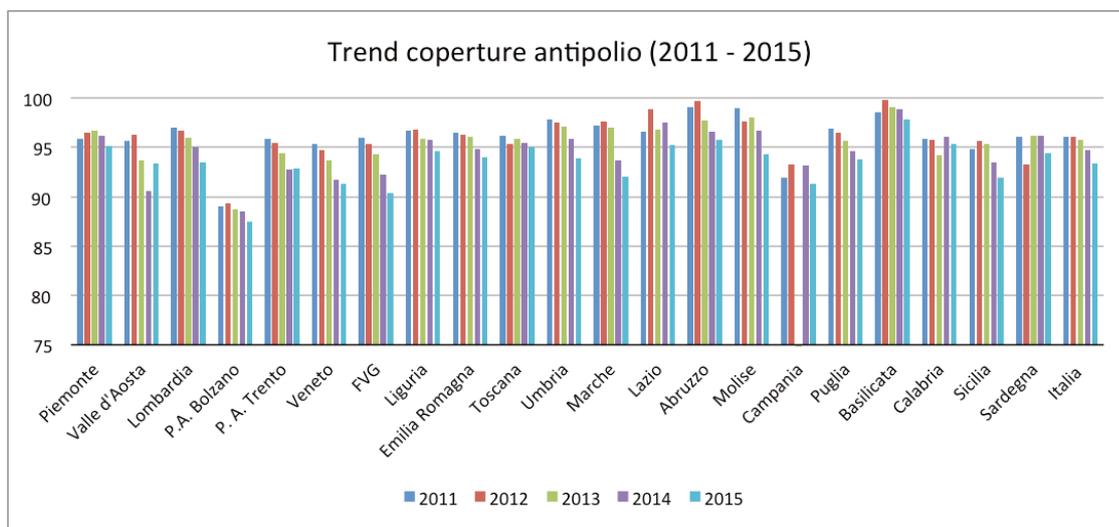


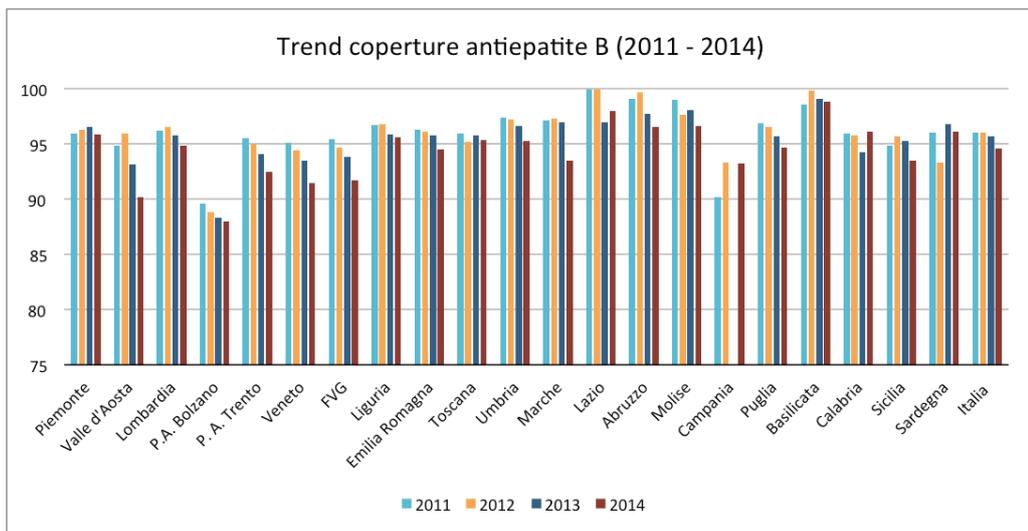
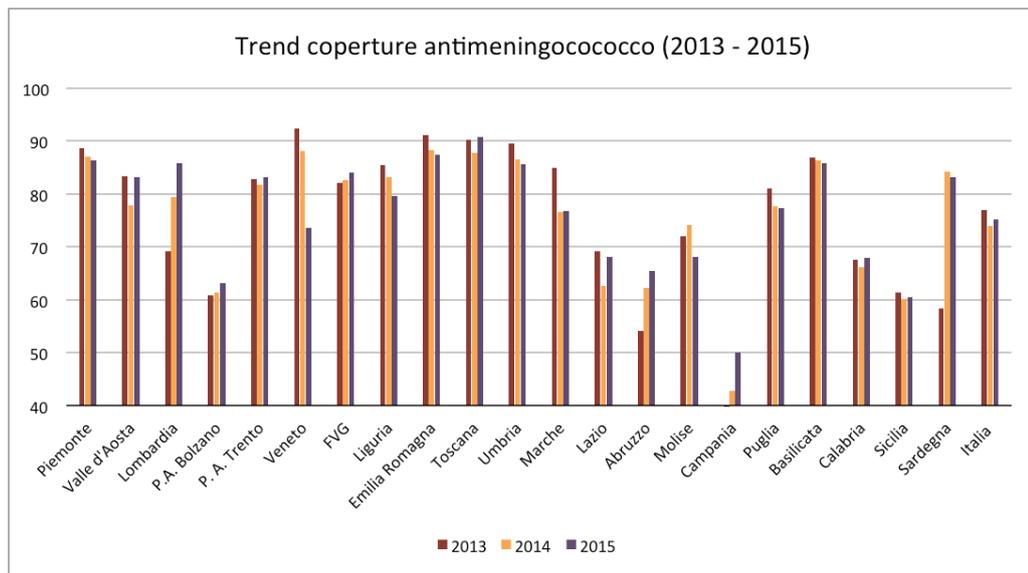
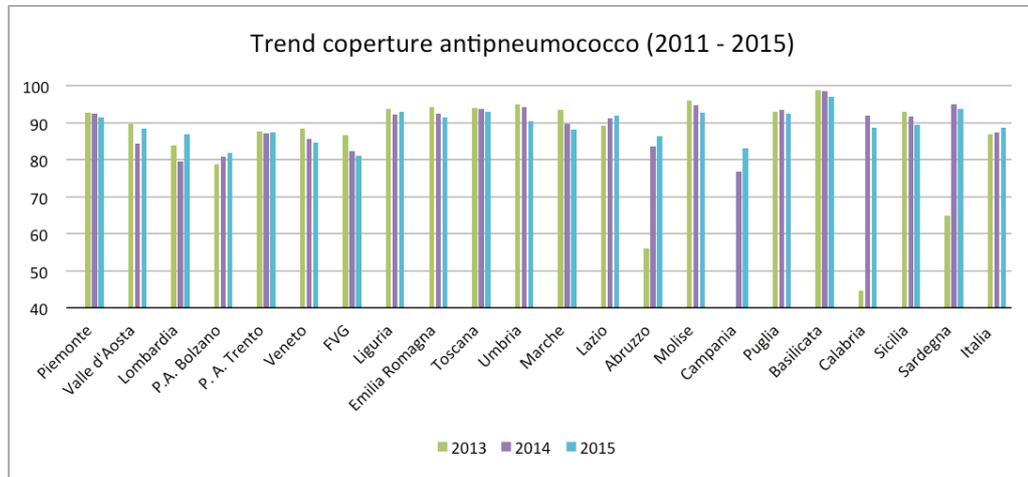
di dipendentemente da luogo di residenza, reddito e livello socio-culturale, i pieni benefici derivanti dalla vaccinazione, intesa sia come strumento di protezione individuale che di prevenzione collettiva, attraverso l'equità nell'accesso a vaccini di elevata qualità, anche sotto il profilo della sicurezza, e disponibili nel tempo (prevenendo, il più possibile, situazioni di carenza), e a servizi di immunizzazione di livello eccellente". Con ciò si è inteso recepire gli elementi fondanti della Legge costituzionale recante "Modifiche al titolo V della parte seconda della Costituzione" (art. 117), che prevede che lo Stato formuli i principi fondamentali in materia di strategie vaccinali, ma non che intervenga sulle modalità di attuazione di principi ed obiettivi, perché ciò rientra nella competenza esclusiva delle Regioni. Le Regioni possono, inoltre, inserire nei loro Calendari ulteriori vaccinazioni oltre a quelle incluse nel Calendario nazionale, stabilendone l'offerta gratuita e attiva. E così, a dicembre 2015, dopo la formulazione del PNPV, ma prima della sua piena approvazione, ben 9 Regioni avevano già aggiornato i propri Calendari regionali con la vaccinazione anti-meningococco B, 3 Regioni con la vaccinazione anti-rotavirus, 14 con la vaccinazione anti-varicella - tutte e tre le vaccinazioni nei nuovi nati -, 6 Regioni con la vaccinazione anti-HPV nei maschi undicenni, 8 con la vaccinazione anti-meningococcica tetravalente ACWY135 e 7 con il richiamo anti-polio con IPV negli adolescenti, 8 con la vaccinazione anti-pneumococcica e 3 con quella anti-Zoster nei sessantacinquenni. Con ciò, se da un lato si adeguava il calendario vaccinale rispetto alle tecnologie disponibili e alle previsioni del nuovo Piano Nazionale, si creava un divario pericoloso nell'offerta alla popolazione residente, con possibili vuoti immunitari soprattutto nei giovani, a rischio - se non coperti - di sviluppare le patologie bersaglio delle vaccinazioni oltre l'età infantile, quando le stesse si presentano quasi sempre in forma molto più pericolosa. Il successo dei programmi vaccinali si fonda, infatti, sul raggiungimento ed il mantenimento delle coperture

di cicli vaccinali completi, a livelli tali da prevenire e controllare efficacemente la diffusione delle malattie infettive prevenibili con vaccino sull'intero territorio nazionale. Pertanto, il mancato raggiungimento e mantenimento di cicli completi, o la diversificazione regionale, con conseguente differente livello di copertura nella popolazione, rischia di vanificare l'intero impianto della protezione vaccinale.

Analizzando, infatti, nel dettaglio i trend di copertura vaccinale nel Paese e disaggregando il dato per Regione, si evidenziano i preoccupanti divari tra ambiti locali e un tasso generalizzato di diminuzione, che in alcuni casi, potrebbe innescare fenomeni epidemici di grande pericolosità, anche per vaccinazioni consolidate come l'antipolio mentre l'antimorbillo in alcune regioni offre una situazione sconsolante (P.A. di Bolzano, Marche, Molise, Campania) dove la diminuzione chiarissima delle coperture deve essere contrastata in maniera forte, per prevenire inevitabili ondate epidemiche, che si stanno certamente preparando nelle nicchie dei non vaccinati. Tali fiammate epidemiche sono in corso per, ad esempio, la meningite da meningococco C, che ha colpito in maniera assai marcata la Toscana (regione che, paradossalmente, aveva tassi tra i migliori del Paese) e sporadicamente anche Lombardia e Veneto.

Nel PNPV sono state individuate 6 priorità: 1. *Mantenere lo stato Polio free*; 2. *Perseguire gli obiettivi del Piano Nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia congenita (PNEMoRc) e rafforzare le azioni per l'eliminazione*; 3. *Garantire l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni, l'accesso ai servizi e la disponibilità dei vaccini*; 4. *Prevedere azioni per i gruppi di popolazione difficilmente raggiungibili e con bassa copertura vaccinale (HtRGroups)*; 5. *Elaborare un Piano di comunicazione istituzionale sulle vaccinazioni*, nonché una serie di obiettivi specifici, oltre a quelli di copertura vaccinale per tutte le vaccinazioni inserite in Calendario. In esso, inoltre, è stato disegnato un





percorso per il raggiungimento di ciascun obiettivo con l'istituzione di un'anagrafe nazionale uniforme digitale dei vaccinati e un sistema di monitoraggio continuo basato su indicatori qualitativi che misurino il progresso delle coperture su scala territoriale e identifichino rapidamente eventuali criticità permettendo interventi concreti e rapidi di correzione.

Fa parte di tali criticità il rischio di disaffezione nei confronti delle vaccinazioni da parte della popolazione a causa di un calendario definito dai detrattori troppo ricco. Giova precisare che non esistono evidenze in letteratura scientifica che suggeriscano che il numero di vaccini presenti in un calendario vaccinale rappresentino un fattore di rischio diretto (per gli effetti collaterali, praticamente inesistenti) o indiretto (per il possibile rifiuto da parte di genitori e/o adulti vaccinandoli), come possono, invece, esserlo, l'esistenza di differenze nell'offerta vaccinale da parte delle Regioni, la cattiva organizzazione dei servizi, la disinformazione degli operatori sanitari coinvolti nelle attività vaccinali e nella loro promozione con conseguente incapacità di fornire risposte documentate ed esaustive agli utenti, la presenza di medici e operatori sanitari infedeli, che infrangono la deontologia professionale o che promuovono pratiche alternative, che non hanno alcun fondamento scientifico e che rappresentano generalmente facili vie per guadagni personali, basati spesso sulla disinformazione e sulla tendenziosità.

Il PNPV 2017-2019 sottolinea il valore etico e sociale delle vaccinazioni e quanto fondamentale sia la condivisione della consapevolezza della loro efficacia nel determinare un guadagno di salute, in primis tra tutti gli operatori sanitari, oltre che nella popolazione generale. Tale obiettivo è raggiungibile solo con interventi formativi ed educativi mirati, attuati nelle scuole di ogni ordine e grado e nei piani formativi universitari e specialistici delle

discipline medico-sanitarie, per cui è stato ratificato un accordo tra il Ministero della Salute e MIUR. Altri strumenti, come il richiamo disciplinare, che può giungere fino alla radiazione, degli operatori sanitari infedeli, sono stati recentemente proposti dalla Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici (FNOMCeO), con l'adesione pressochè unanime di tutte le categorie professionali e delle principali Società scientifiche del Paese. In particolare, l'obiezione di coscienza non è giustificabile né normativamente sostenibile, dato che nel nuovo calendario vaccinale vengono inserite esclusivamente vaccinazioni supportate da solide evidenze scientifiche in termini di efficacia e di sicurezza, nonché da evidenze epidemiologiche che ne giustificano l'opportunità. In assenza di altrettanto solide evidenze, il rifiuto del medico di raccomandarle ed eseguirle si traduce in un rifiuto della scienza, e, quindi in un atteggiamento "medievale e reazionario". Il professionista che opera per il SSN, qualunque sia la natura del suo contratto, ha il dovere di perseguimento degli obiettivi declinati nel PSN e negli altri documenti programmatori nazionali, quali, appunto, il PNPV. Partendo da simili presupposti la FNOMCeO definisce questo atteggiamento come infrazione deontologica, e quindi passibile di provvedimenti disciplinari.

Il PNPV è, peraltro, incardinato anche nel Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018, all'interno del "Macro Obiettivo 9 - Ridurre la frequenza di infezioni/malattie infettive prioritarie", dove sono previste azioni di comunicazione per la popolazione generale e specifici sottogruppi e la formazione degli operatori sanitari sulle priorità identificate, con lo scopo di "Pianificare la comunicazione finalizzata alla corretta gestione e informazione sui vaccini e sulle malattie infettive prevenibili mediante vaccinazione".

Il Piano identifica precisi obiettivi di copertura, stabiliti in base alle soglie che garantiscono il con-



trollo della circolazione della patologia bersaglio. È essenziale che i servizi vengano organizzati in modo tale da monitorare il raggiungimento di questi obiettivi, che sono:

1. Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per le vaccinazioni anti DTPa, Poliomielite, Epatite B, Hib nei nuovi nati, e per le vaccinazioni anti DTPa e Poliomielite a 5-6 anni;
2. Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 90\%$ per la vaccinazione anti dTpa negli adolescenti (5° dose), (range 11-18 anni);
3. Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 90\%$ per la vaccinazione anti Poliomielite in una coorte di adolescenti (5° dose) (range 11-18 anni);
4. Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per 1 dose di MPR entro i 2 anni di età;
5. Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la 2° dose di MPR nei bambini di 5-6 anni di età e negli adolescenti suscettibili (11-18 anni);
6. Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazione antipneumococcica nei nuovi nati;
7. Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazione antimeningococcica C entro i 2 anni di età;
8. Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazione antimeningococcica B nei nuovi nati;
9. Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazione antimeningococcica tetravalente ACYW135 in una coorte di adolescenti (range 11-18 anni);
10. Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per 1 dose di vaccinazione antivariella entro i 2 anni di età;
11. Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la 2° dose di vaccinazione antivariella nei bambini di 5-6 anni di età;
12. Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazioni anti rotavirus nei nuovi nati;
13. Raggiungimento, nelle ragazze nel dodicesimo anno di vita, di coperture vaccinali per ciclo completo di anti HPV $\geq 95\%$;
14. Raggiungimento, nei ragazzi nel dodicesimo anno di vita, di coperture vaccinali per ciclo completo di anti HPV $\geq 95\%$;
15. Riduzione a meno del 5% della percentuale di donne in età fertile suscettibili alla rosolia;
16. Raggiungimento di coperture per la vaccinazione antinfluenzale del 75%, come obiettivo minimo perseguibile, e del 95%, come obiettivo ottimale, negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio inclusi tra i LEA;
17. Raggiungimento, nei sessantacinquenni, di coperture per la vaccinazione antipneumococcica del 75%;
18. Raggiungimento, nei sessantacinquenni, di coperture per la vaccinazione anti HZ del 50.

Il PNPV è ambizioso e mira a posizionare il nostro Paese tra i più avanzati al mondo, con livelli di protezione coerenti rispetto alla qualità generale del nostro Sistema Sanitario e rispetto a un'epidemiologia destinata a cambiare rapidamente in funzione di due variabili ancora poco apprezzate, come i cambiamenti climatici e i fenomeni migratori determinati dalla globalizzazione e dai conflitti in essere principalmente in area mediterranea, proiettandosi verso un futuro di controllo e eradicazione di patologie che tuttora causano danni incalcolabili a famiglie e individui, oltre che alla società in senso lato, dato che una popolazione sana è tra i principali fattori di crescita economica e sociale del Paese. Si ricorda, marginalmente, come il nostro Paese sia un modello virtuoso anche dal punto di vista veterinario e dell'integrazione, all'interno e con la competenza

unificata del settore sanitario, tra procedure e metodologie di controllo della malattie trasmissibili umane e di animali, con le numerose zoonosi che sono presenti o che si stanno affacciando nel nostro Paese per gli stessi motivi descritti.

In base a tali presupposti, il PNPV si articola per età della vita, così da identificare e definire i gruppi di popolazione a cui viene rivolta un'offerta attiva e qualificata di protezione, per una durata e con tipologia di vaccini corrette e adeguate, con una ciclicità determinata dal perdurare dell'immunità indotta, dalla valutazione del rischio di esposizione al patogeno, dalla presenza di co-fattori quali la perdita di capacità di risposta immunitaria, che caratterizza le età anziane.

Il primo anno di vita è di fondamentale importanza per immunizzare contro alcune delle più importanti malattie prevenibili, somministrando i cicli di base che richiederanno poi (nella maggior parte dei casi) una dose di richiamo nel corso del secondo anno. Il ciclo di base per le vaccinazioni contro difterite, tetano e pertosse, poliomielite, così come per il vaccino contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo B e l'anti-epatite B, consiste di due dosi al 3° e 5° mese di vita. L'immunizzazione nei confronti di questi 6 agenti infettivi è normalmente effettuata utilizzando il vaccino esavalente. La sola eccezione a questo schema è rappresentata dalla vaccinazione anti-epatite B per i neonati da madre HBsAg positiva. In tale situazione, la vaccinazione monovalente deve essere somministrata al più presto subito dopo la nascita, contemporaneamente all'iniezione in altra sede anatomica delle immunoglobuline specifiche anti-HBs. Seguiranno poi la seconda e terza dose di vaccino monovalente anti-epatite B al compimento di 1 mese e 2 mesi di vita, rispettivamente. Simultaneamente, ma in sede anatomica diversa (quadrice femorale della coscia contro-laterale) è raccomandata la somministrazione del vaccino pneumococcico coniugato, garantendo la più ampia protezione possibile nei confronti dei sierotipi circolanti. La somministrazione delle 3 dosi

iniziali del vaccino anti-meningococco B (raccomandata per tutti i nuovi nati) deve essere effettuata nel primo anno di vita. Essendo l'incidenza massima delle malattie invasive causate da tale agente eziologico rilevata nei primi due anni di vita, è cruciale iniziare il più presto possibile il ciclo di somministrazioni. Dal momento che la somministrazione simultanea del vaccino meningococcico B con altri prodotti determina aumento della frequenza di febbre di grado moderato/elevato, è opportuno evitare la co-somministrazione con altri vaccini previsti in calendario. Nel caso la vaccinazione fosse iniziata dopo il 6° mese, è possibile utilizzare un ciclo a sole 3 dosi, con le prime due raccomandate, rispettivamente, al 7° e al 9° mese di vita. La vaccinazione contro i rotavirus, somministrata per via orale, è raccomandata universalmente a tutti i bambini a partire dalla 6° settimana di vita, consiste di 2 o 3 dosi (in funzione del vaccino utilizzato) ed è co-somministrabile con le altre vaccinazioni previste per l'età. Il ciclo vaccinale va in ogni caso completato non oltre gli 8 mesi di vita. A partire dai 6 mesi di vita, poi, è raccomandata la vaccinazione anti-influenzale per i bambini appartenenti a gruppi a rischio.

Il secondo anno di vita è l'epoca del completamento con le dosi di richiamo delle immunizzazioni attraverso il vaccino esavalente (11°-13° mese di vita) e, simultaneamente, della dose di richiamo della vaccinazione pneumococcica coniugata, così come della quarta dose del vaccino contro il meningococco B. Altre fondamentali vaccinazioni sono raccomandate proprio nel secondo anno di vita: la vaccinazione contro morbillo-parotite-rosolia e contro la varicella (13°-15° mese), o somministrate mediante vaccino combinato quadrivalente MPRV, oppure tramite vaccino trivalente MPR e monovalente varicella in diversa sede anatomica. Anche la vaccinazione contro il meningococco C, implicato in casi di meningite fulminante che hanno colpito soprattutto la regione Toscana nell'ultimo biennio, è raccomandata tra 13° e 15° mese di vita. Permane la



raccomandazione delle vaccinazioni anti-influenzale e anti-epatite A per bambini a rischio.

L'epoca dell'entrata nella scuola elementare (5 – 6 anni) è il momento per il richiamo delle vaccinazioni contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite, che può essere effettuata preferenzialmente con vaccini combinati. Simultaneamente, è raccomandata la somministrazione del vaccino quadrivalente MPRV, che consente la rivaccinazione in contemporanea a DTP-IPV con due sole iniezioni in sedi anatomiche diverse. La vaccinazione MPRV non è tecnicamente un richiamo ma piuttosto un completamento del ciclo vaccinale di base, che ha lo scopo di ottenere la risposta primaria in circa il 5% dei bambini che non avevano risposto alla prima immunizzazione tra 13° e 15° mese di vita. Come sempre, deve essere rammentata nei soggetti a rischio l'immunizzazione anti-influenzale, anti-pneumococcica (andrà valutata la possibilità di somministrare una prima dose con vaccino coniugato, seguita ad almeno 2 mesi di distanza da una dose di vaccino polisaccaridico) e anti-epatite A, queste ultime se non effettuate in precedenza.

L'adolescenza (11 – 18 anni) è un momento molto importante sia per la somministrazione di richiami di vaccinazioni già effettuate nell'infanzia, che per nuove vaccinazioni da effettuare elettivamente in questo periodo della vita. È raccomandata per tutti gli adolescenti l'immunizzazione contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite utilizzando vaccini combinati con dosaggi antigenici previsti per l'adulto. E' anche indispensabile completare eventuali cicli di vaccinazione per morbillo, parotite e rosolia, così come per la varicella. Il dodicesimo anno di vita è l'età preferibile per l'offerta attiva della vaccinazione anti-HPV a tutta la popolazione (femmine e maschi). In funzione dell'età e del vaccino utilizzato, la schedula vaccinale prevede la somministrazione di due dosi a 0 e 6 mesi (per soggetti fino a 13 o 14 anni), o tre dosi a 0, 1-2 e 6 mesi per i più grandi. È anche molto importante somministrare una dose di vaccino

anti-meningococcico quadrivalente ACYW135, sia a chi non abbia mai effettuato, nell'infanzia la vaccinazione C o quadrivalente, sia a chi abbia già ricevuto una dose, in quanto la persistenza della protezione è legata a un elevato titolo anticorpale battericida, che tende a diminuire nel tempo. Come già sottolineato per le precedenti fasce di età, deve permanere attenzione particolare nei gruppi a rischio alla vaccinazione influenzale stagionale e contro pneumococco (andrà valutata la possibilità di somministrare una prima dose con vaccino coniugato, seguita ad almeno 2 mesi di distanza da una dose di vaccino polisaccaridico) ed epatite A, se non effettuate in precedenza.

Nel corso dell'età adulta (19 – 64 anni) è opportuna la somministrazione periodica (ogni 10 anni) della vaccinazione difterite-tetano-pertosse oltre alle altre vaccinazioni eventualmente non completate nelle età precedenti. Anche in questa fascia di età è importante ribadire la raccomandazione di immunizzare contro l'influenza ad ogni stagione autunnale i soggetti a rischio tra i 19 e i 64 anni. A partire dai 65 anni, la vaccinazione anti-influenzale è raccomandata a tutti, indipendentemente da particolari situazioni di rischio, con l'obiettivo finale nel tempo di estendere la raccomandazione della vaccinazione a tutti i soggetti al di sopra dei 50 anni. Deve essere rammentata la vaccinazione contro epatite A e pneumococco per le situazioni di rischio. Per quest'ultima immunizzazione, andrà valutata la possibilità di somministrare una prima dose con vaccino coniugato, seguita ad almeno 2 mesi di distanza da una dose di vaccino polisaccaridico. Inoltre va attivamente offerta la vaccinazione contro Herpes zoster nei soggetti a rischio a partire dai 50 anni di età. Nel caso permangano situazioni epidemiologiche di rischio anche per l'età adulta, deve essere somministrata una dose di vaccino quadrivalente meningococcico ACYW135.

Il PNPV esamina e indica anche i cicli vaccinali per popolazioni specifiche come le donne in età fertile, gli ultra-sessantacinquenni, gli operatori sa-

nitari e di laboratorio, esposti per motivi professionali, così come gli operatori scolastici, chi lavora a stretto contatto con animali o materiale derivato da animali (allevatori, addetti al trasporto di animali vivi, macellatori e vaccinatori, veterinari pubblici e libero-professionisti), forze di polizia, vigili del fuoco, personale militare, personale di assistenza in centri di recupero per tossicodipendenti, personale di istituti che ospitano persone con disabilità fisiche e psichiche, addetti alla raccolta, trasporto e smaltimento dei rifiuti, tatuatori e body piercers, e viaggiatori internazionali, a cui sono rivolte raccomandazioni composite, in base alla destinazione di viaggio e alle indicazioni del Sistema di allerta del Ministero della Salute e del

Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale. Il PNPV esamina ciascun vaccino e ne disaggrega le indicazioni specifiche per età, per gruppo di popolazione e anche per fattori quali il rischio di reazioni collaterali di varia intensità o di incidente, determinate con indicatori precisi, derivati dalla letteratura internazionale, così da offrire ampia documentazione e informazione alla popolazione. Analogamente vengono fornite le indicazioni più aggiornate in merito a chi e per quali motivi debba essere escluso da ciascun vaccino proposto, così da prevenire incidenti determinati da un'insufficiente conoscenza delle persone da sottoporre a vaccinazione e del loro stato immunitario e clinico.

Il calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti ad aumentato rischio
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			(1)
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV					
Epatite B	EpB- EpB*	Ep B		Ep B			Ep B								(2)
Hib		Hib		Hib			Hib								(3)
Pneumococco		PCV		PCV			PCV							PCV+PPSV	(4) ^^
MPRV								MPRV		MPRV					(6) ^
MPR								oppure MPR + V		oppure MPR + V					(5) *****
Varicella															(6) ^
Meningococco C								Men C [§]			Men ACWY coniugato				(7)
Meningococco B*^		Men B	Men B		Men B			Men B							
HPV											HPV ^o : 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)				(8)
Influenza														1 dose all'anno	(9) °°
Herpes Zoster														1 dose#	(10)
Rotavirus		Rotavirus## (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)													
Epatite A															(11)

Note:

*) Nei figli di madri HBsAg positive, somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle Ig specifiche, la prima dose di vaccino. Il ciclo va completato con la 2a dose a distanza di 4 settimane dalla prima; a partire dalla 3° dose, che deve essere effettuata

dal 61° giorno, si segue il calendario con il vaccino combinato esavalente.

*^) Pur lasciando ai decisori territoriali la valutazione finale della schedula migliore in funzione dell'offerta vaccinale locale e delle sue tempistiche, si ritiene utile suggerire uno schema di inserimento della vaccinazione



anti-meningococcica B. La sequenza di vaccinazione raccomandata è la seguente (i giorni sono ovviamente indicativi e non cogenti):

- Esavalente + Pneumococco ad inizio 3° mese di vita (61° giorno di vita)
- Meningococco B dopo 15 giorni (76° giorno)
- Meningococco B dopo 1 mese (106° giorno)
- Esavalente + Pneumo dopo 15 giorni, ad inizio 5° mese di vita (121° giorno)
- Meningococco B dopo 1 mese, ad inizio 6° mese di vita (151° giorno)
- Esavalente + Pneumococco a 11 mesi compiuti
- Meningococco B al 13° mese
- Meningococco C, sempre dopo il compimento dell'anno di vita

** La terza dose va somministrata ad almeno 6 mesi di distanza dalla seconda.

*** La quarta dose, l'ultima della serie primaria, va somministrata nel 5°-6° anno di età. È possibile anche utilizzare dai 4 anni la formulazione tipo adulto (dTpa) a condizione che i genitori siano adeguatamente informati dell'importanza del richiamo all'adolescenza e che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale.

**** I successivi richiami vanno eseguiti ogni 10 anni.

***** In riferimento ai focolai epidemici degli scorsi anni, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia di età (catch-up) anche una ricerca attiva dei soggetti non vaccinati (mop-up).

^) Soggetti anamnesticamente negativi per varicella. Somministrazione di due dosi di vaccino a distanza di ≥ 1 mese l'una dall'altra.

^^) Bambini che inizino la vaccinazione nel corso del secondo anno di vita devono eseguire due dosi; qualora iniziassero nel corso del terzo anno è sufficiente una dose singola.

L'offerta di una dose di PCV contenente un numero di valenze maggiore è fortemente raccomandata a bambini mai vaccinati o che abbiano in precedenza completato il ciclo di vaccinazione con PCV7. Nel caso si tratti di bambini in condizioni di rischio sono raccomandate due dosi.

§) Dose singola. La vaccinazione contro il meningococco C viene eseguita per coorte al 13°-15° mese di vita. Per la seconda coorte a 12-14 anni, si raccomanda che una dose di vaccino Men ACWY coniugato sia effettuata sia ai soggetti mai vaccinati in precedenza, sia ai bambini già immunizzati nell'infanzia con Men C o Men ACWY. Nei soggetti a rischio la vaccinazione contro il

meningococco C può iniziare dal terzo mese di vita con tre dosi complessive, di cui l'ultima, comunque, dopo il compimento dell'anno di vita.

°) Somministrare due dosi a 0 e 6 mesi (vaccino bivalente tra 9 e 14 anni; vaccino quadrivalente tra 9 e 13 anni); tre dosi ai tempi 0, 1, 6 (bivalente) o 0, 2, 6 mesi (quadrivalente) nelle età successive.

°°) Vaccinare con il vaccino stagionale, i soggetti a rischio previsti dalla Circolare Ministeriale.

#) Somministrazione raccomandata a una coorte di soggetti di 65 anni di età.

##) Raccomandato in offerta universale, co-somministrabile con tutti gli altri vaccini previsti per i primi mesi di vita.

Vaccinazioni per soggetti ad aumentato rischio (per i dettagli si rimanda alle apposite sezioni del presente Piano)

(1) dTpa: numero di dosi a seconda che si tratti di ciclo di base o di booster; per le donne, al terzo trimestre di ogni gravidanza (idealmente 28a settimana)

(2) Epatite B: 3 Dosi, Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: Post Esposizione (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente (0, 1, 2, 12)

(3) Hib: per soggetti a rischio di tutte le età mai vaccinati in precedenza - numero di dosi come da scheda tecnica a seconda dell'età

(4) PCV: fino ai 5 anni, poi PCV/PPSV

(5) MPR: 2 dosi ad almeno 4 settimane di distanza; a seconda dell'età e dello stato immunitario nei confronti della varicella, è anche possibile la co-somministrazione del vaccino trivalente MPR con quello monovalente contro la varicella o l'impiego del tetravalente MPRV

(6) Varicella: 2 dosi ad almeno 4 settimane di distanza; a seconda dell'età e dello stato immunitario nei confronti di morbillo, parotite e rosolia, è anche possibile la co-somministrazione del vaccino monovalente contro la varicella con quello trivalente MPR o l'impiego del tetravalente MPRV

(7) Ai soggetti ad aumentato rischio offrire, meningococco ACYW e meningococco B - numero di dosi come da scheda tecnica a seconda dell'età

(8) HPV: tutte le età come da scheda tecnica - numero di dosi come da scheda tecnica a seconda dell'età

(9) Influenza: tutte le età come da scheda tecnica - numero di dosi come da scheda tecnica a seconda dell'età

(10) Herpes zoster: a partire dai 50 anni di età

(11) EpA: numero di dosi come da scheda tecnica

**Costo della malattia in assenza di vaccinazione e riduzione annua dei costi diretti stimati per la malattia
(prima parte)**

Fascia d'età	Vaccinazioni	Costo della malattia in assenza di vaccinazione	Casi evitati	Costi risparmiati per i casi evitati	Riferimenti bibliografici per i dati riferiti	Riduzione anno costi diretti stimati
I anno di vita	Meningo B	Si stimano in Italia circa 90 casi di meningococco B. Ciascun caso con sequele prevede un costo diretto sanitario pari a € 484.762. Si può stimare una spesa di € 44,5 milioni di euro	Per i soggetti vaccinati si stima una efficacia dell'87% [Di Pietro et al. 2013]	Se tutti i soggetti che hanno sviluppato una infezione si fossero vaccinati si otterrebbe una riduzione di spesa di oltre 38 milioni di euro	Di Pietro et al. 2013 HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT DELLA VACCINAZIONE CONTRO MENINGOCOCCO B. QJJPH - 2013, Volume 2, Number 13	€ 38.759.608
	Rotavirus	Si stima che i costi totali diretti (calcolati su una popolazione di bambini pari o inferiore a 5 anni) siano di € 31.471.642 l'anno. Aggiungendo i costi indiretti la spesa sale a € 143.908.762 l'anno	Il rischio relativo degli studi registrativi di fase III (Rix4414 Vs Placebo): Gastroenteriti da Rotavirus severe: RR=0.153; Ospedalizzazioni da Rotavirus: RR=0.150. In pratica per i soggetti vaccinati vi è una riduzione del 75% del rischio di incorrere Gastroenteriti ed ospedalizzazioni	Si può ipotizzare che se tutti i soggetti che hanno sviluppato una infezione si fossero vaccinati si otterrebbe una riduzione di spesa di oltre 26 milioni di euro l'anno	Favaretti et al. 2014. Health Technology Assessment della vaccinazione anti-rotavirus con il vaccino Rotarix. QJJPH - 2014, Volume 3, Number 7	€ 26.687.952
II anno di vita	Varicella (1° dose)	Uno studio di Coudeville L et al 2004 stima una spesa per eventi correlati alla varicella di oltre €875 milioni di costi diretti (considerando una coorte di bambini seguiti nel tempo).	In base alle coperture vaccinali evitate si potrebbero evitare: Copertura 90% = -82% dei casi di varicella, -68% delle ospedalizzazioni e -57% di mortalità Copertura 45% = -41% dei casi di varicella, -25% delle ospedalizzazioni e -18% di mortalità	Secondo lo studio di Coudeville, considerando la sola vaccinazione durante il secondo anno di vita, il SSN potrebbe ridurre la propria spesa per ospedalizzazioni, morti e trattamenti di 23,3 milioni di euro l'anno (ipotizzando un tasso di copertura del 90%)	Laurent Coudeville, Alain Brunot, Carlo Giaquinto, Carlo Lucioni and Benoit Dervaux, 'Varicella Vaccination in Italy: An Economic Evaluation of Different Scenarios. Pharmacoeconomics 2004; 22 (13): 839-855	€ 23.300.000
5-6 anni di età	Varicella (2° dose)	Uno studio di Coudeville L et al 2004 stima una spesa per eventi correlati alla varicella di oltre €875 milioni di costi diretti (considerando una coorte di bambini seguiti nel tempo).	In base alle coperture vaccinali considerate si potrebbero evitare (rispetto a nessuna vaccinazione e considerando la vaccinazione 1° dose+2°dose): Copertura 90% = -88% dei casi di varicella, -76% delle ospedalizzazioni e -20% di mortalità			
Adolescenti	HPV nei maschi 11enni	La spesa complessiva delle patologie HPV-correlate sostenuta dal SSN ammonta a circa € 528 milioni. Di questi, circa il 40% sono attribuibili a patologie nell'uomo (€ 211 milioni) [Baio et al, 2012]	Un recente modello di valutazione economica sviluppato in collaborazione tra UCL, Università di Roma "Tor Vergata" e Kingston University stima una riduzione degli eventi HPV sul maschio grazie ad una vaccinazione universale pari al 64% degli eventi HPV-correlati nei maschi [Haeussler et al, 2015, Audisio et al, 2015]	211 milioni spesi per patologie HPV nell'uomo, di cui il 64% prevenibile dalla vaccinazione per un risparmio complessivo di 71 milioni di euro l'anno	Baio G, Capone A, Marcellusi A, et al. Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy. PLoS One 2012;7:11. Audisio, R. A., et al. (2015). "Public health value of universal HPV vaccination." Crit Rev Oncol Hematol. Haeussler, K., Marcellusi, A., Mennini, F.S., Favato, G., Capone, A., Baio, G., 2014. Cost-Effectiveness Analysis of Universal Human Papillomavirus Vaccination Using a Dynamic Bayesian Methodology: The BEST II Study, Value in health 2015	€ 71.000.000
	IPV					
	Meningo tetravalente ACWY135					

Costo della malattia in assenza di vaccinazione e riduzione annua dei costi diretti stimati per la malattia (seconda parte)

Fascia d'età	Vaccinazioni	Costo della malattia in assenza di vaccinazione	Casi evitati	Costi risparmiati per i casi evitati	Riferimenti bibliografici per i dati riferiti	Riduzione anno costi diretti stimati
Anziani	Pneumococco (PCV13+PPV23)	Ad oggi (2015) si stima che il costo delle conseguenze negative da pneumococco ammonti a 120 milioni di euro in 5 anni per la popolazione anziana in assenza della vaccinazione (spesa sostenuta per anziani vaccinabili a tassi di copertura attuali) [Mennini et al. 2015]	La vaccinazione anti-pneumococcica negli anziani (ipotesi tasso di copertura 5% negli ultra 65enni e 2% nei 50-64enni) consente di evitare oltre 5000 casi di NBPP (Non-Bacteremic Pneumococcal Pneumonia), più di 2500 i casi di IPD e circa 3200 e 3300 i casi di Meningitis e Pneumococcal Sequelae rispettivamente a 5 anni [Mennini et al 2015].	La vaccinazione anti-pneumococco considerando tassi di copertura minimi (5% negli ultra 65enni e 2% dei 50-64enni - stime su coperture attuali) consentirebbe un risparmio in termini di costi diretti di oltre 75 milioni di euro in 4 anni per eventi correlati allo pneumococco. Aumentando i tassi di copertura la spesa potrebbe raggiungere livelli di riduzione di costi diretti sanitari ancora più elevati	Mennini FS, Marcellusi A, Giannantoni P, Valente S, Rinaldi A, Franno E. Budget impact analysis della vaccinazione anti-pneumococcica negli adulti/anziani in Italia. Global & Regional Health Technology Assessment 2015; 2 (1): 43-52	€ 18.750.000
	Zoster	In Italia, si verificano circa 130.000 casi di Herpes Zoster (HZ) e 12.000 di Neuropatia post-herpetica (PHN) nella popolazione con più di 50 anni (pari a circa 24,2 milioni di persone); il tasso di incidenza per l'HZ di 6,3/1.000. Il budget impact nazionale di HZ e PHN è stimato in 41,2 milioni €/anno (2005) comprendendo costi diretti per 28 milioni € (visite, cure, ospedalizzazioni) e costi indiretti (perdita di produttività) per circa 13 milioni €/anno	Considerando un valore minimo di efficacia di campo (effectiveness) per il vaccino anti-HZ pari al 60%, il primo anno, con una CV=20%, un'incidenza di HZ pari 6,3/1.000 (casi tot. nei soggetti di 65 aa= 48.620), verrebbero evitati 9.724 casi di HZ e circa 898 casi di NPH.	Il risparmio stimato è pari a 3.081.760 € per il 2016; 7.704.480 € per il 2017; 13.868.063 € per il 2018. Tale valore è destinato ad aumentare di anno in anno, in quanto i soggetti vaccinati restano immunizzati e a questi si aggiungono quelli vaccinati negli anni successivi. E così, ogni anno aumenterà il numero di casi prevenuti e il relativo risparmio per lo Stato.	Adattato da: ZOSTAVAX FOR THE PREVENTION OF HERPES ZOSTER AND POSTHERPETIC NEURALGIA Pilot assessment using the draft HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. V4.0 Final version, September 2013	<ul style="list-style-type: none"> • 2016 (CV=30%): 3.081.760 € • 2017 (CV=40%): 7.704.480 € • 2018 (CV=50%): 13.868.063 €

Un calendario di questa profondità e di questa complessità ha un costo, che è stato stimato nel suo complesso, ovvero considerando le vaccinazioni precedentemente incluse tra i LEA (ovvero, le vaccinazioni contro difterite, tetano, polio, epatite B, Hib, pertosse, pneumococco, morbillo, parotite, rosolia, meningococco C nei nuovi nati, HPV nelle ragazze undicenni e influenza nei soggetti di età ≥65 anni) e quelle di nuova introduzione (ovvero, le vaccinazioni anti-meningococco B, anti-rotavirus e anti-varicella nei nuovi nati; la vaccinazione anti-HPV nei maschi undicenni; la vaccinazione anti-meningococcica tetravalente ACWY135 e il richiamo anti-polio con IPV negli adolescenti; le vaccinazioni anti-pneumococcica e anti-Zoster nei sessantacinquenni), avendo come

riferimento la popolazione ISTAT 2014 e come obiettivi di copertura vaccinale (CV) quelli ottimali (ovvero raccomandati dalla letteratura scientifica anche se, verosimilmente, difficilmente raggiungibili nel breve lasso di tempo di vigenza del nuovo PNPV 2017-2019) previsti dal Piano, è di circa 575 milioni di euro nel triennio di riferimento. Le risorse sono state identificate in concerto con il MEF e il nuovo Piano introdotto tra i LEA, aggiornati di concerto tra Ministero della Salute e Regioni. In ogni caso, in tabella viene presentato il risparmio relativo, determinato in base a stime conservative, derivate dall'evidenza di letteratura scientifica (citata per completezza di documentazione).

Bibliografia selezionata

1. Accordo Stato-Regioni del 29 luglio 2004 “Piano di Prevenzione Attiva 2004-2006”. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/renderNormsanPdf.spring?parte=1&serie=&anno=0&codLeg=23996>
2. Legge del 26 maggio 2004, n. 138 “Interventi urgenti per fronteggiare situazioni di pericolo per la salute pubblica”. G. U. n. 125 del 29 maggio 2004.
3. Intesa Stato Regioni del 23 marzo 2005 “Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007”. http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/normativa/Intesa_23-3-2005.pdf
4. Intesa Stato-Regioni del 20 marzo 2008 “Proroga al 2008 del Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007 e modalità per l’elaborazione della proposta di Piano Nazionale della Prevenzione 2009-2011”. http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/PNP/workshop_9-7-08/Intesa_20-3-08_proroga_Pnp.pdf
5. Accordo Stato-Regioni del 25 marzo 2009 “Realizzazione degli obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale per l’anno 2009”. http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/normativa/Accordo_Psn_25.3.09.pdf
6. Intesa Stato-Regioni del 29 aprile 2010 “Piano Nazionale per la Prevenzione per gli anni 2010-2012”. http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_026549_63%20csr.pdf
7. Accordo Stato Regioni 7 febbraio 2013 “Proroga del Piano nazionale per la prevenzione per gli anni 2010-2012”. <http://www.statoregioni.it/dettaglioDoc.asp?idprov=11685&idoc=39740&tipodoc=2&CONF=>
8. Intesa Stato-Regioni del 13 novembre 2014 “Piano nazionale per la prevenzione per gli anni 2014-2018”. <http://www.statoregioni.it/DettaglioDoc.asp?IDDoc=45549&IdProv=13529&tipodoc=2&CONF=>
9. Specht A, Fröhlich N, Zöllner YF. The economics of vaccination. *JHPOR*, 2012, 2, 25
10. Mapelli V. Il Sistema sanitario italiano. Bologna: Il Mulino, 2012
11. Ehreth J (2003). The global value of vaccination. *Vaccine* 30; 21 (7-8): 596-600; Center for Diseases Control and Prevention (2002). Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)
12. Bärnighausen T, Bloom DE, Canning D et al (2011). Rethinking the benefits and costs of childhood vaccination: the example of the Haemophilus influenza type b vaccine. *Vaccine*; 29(13): 2.371-2.380
13. Ecds. “Let’s talk about protection”. Disponibile sul sito: <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/immunisation/commss-aid/Pages/protection.aspx>
14. http://www.governo.it/bioetica/mozioni/mozione_vaccinazioni.pdf, ultimo accesso 25 maggio 2015
15. World Health Organization, United Nations Children's Fund. Measles mortality reduction and regional elimination strategic plan 2001-2005. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001. <http://www.who.int/vaccines-documents/docspdf01/www573.pdf>.
16. Accordo Stato-Regioni del 13 novembre 2003 concernente il Piano nazionale l’eliminazione del Morbillo e della Rosolia congenita (PNEMoRc) 2003-2007, <http://www.governo.it/backoffice/allegati/20894-1712.pdf>
17. Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione - Ufficio V - Malattie Infettive e Profilassi Internazionale. Anno 2014.



- Osservasalute 2014
18. WHO. Viaggi internazionali e salute 2012. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75329/1/9789241580472_ita.pdf]
 19. Epicentro. Salute in viaggio. [<http://www.epicentro.iss.it/problemi/viaggiatori/viaggio.asp>]
 20. Medicina dei Viaggi. Il giro del mondo. [www.ilgirodelmondo.it]
 21. Vaccinarsì. Vaccinazioni per i viaggiatori. [www.vaccinarsi.org]
 22. WHO. Vaccine-preventable diseases and vaccines. [http://www.who.int/ith/ITH_chapter_6.pdf?ua=1]

SUMMARY

The new National Vaccination Plan 2016-2016 was developed by the Directorate General for Prevention, Ministry of Health, and was cleared by the Higher Council for Health in December 2015. It was eventually approved by the State and Regions standing committee and by the Ministry of Economics in July 2016. The Plan is incorporated in the universal basic package of services that the National Health Service is committed to provide free of charge to all Italian residents: this means it is at the same time a right for residents and a duty for local health authorities that need to set appropriate logistics to enable access to vaccinations for all.

Several stakeholders contributed actively to the Plan drafting, such as the National Institute of Health (ISS), the Italian Medicine Agency (AIFA) as well as academicians, scientists and representatives of Regional authorities and of the scientific societies of public health doctors, pediatricians and general practitioners, whose contributions was outstanding.

Vaccinations are a fundamental public health intervention that bear also a relevant economic value: related implementation costs are justified by substantial savings in hospital admissions, prevented sick leaves, medicines and other clinical services, besides the obvious health benefits for all vaccinees and the society by and large. For instance, the 2002-03 measles outbreak in the country implied a disbursement of 22 million euros only for direct costs related to the 20 thousand notified cases, very close to the individual direct cost of 6.8 USD, totalling 18.4 USD when considering also indirect costs, as estimated by the US CDC.

It must be remembered that the Plan meets also the need to make the national vaccination calendar coherent, as several regional authorities had already independently modified the previous national calendar deemed to be outdated. This has created a dangerous lack of uniformity by which vaccinations are offered by individual regions according to different specifications, failing to ensure an acceptable coverage and an appropriate herd immunity for all the vaccines available. Additionally, several reports identified a wide coverage variability among regions, exposing the population to further risks.

The National Plan addresses six priorities: to keep the polio-free status; to promote the achievement of measles and congenital rubella eradication; to allow for free and universal active access to vaccinations; to address specific needs of difficult to reach individuals and communities with low coverage; to set an institutional communication plan (to respond to and overcome the, rising vaccination hesitancy); to implement a national vaccination registry.

One key activity is the dissemination of a vaccination culture among children and their parents through the school: a dedicated agreement was drafted by the two Ministers (Health and Education) which will allow for the incorporation of vaccination related issues in the primary and secondary educational syllabi. Additionally, the National Medical Board has agreed to monitor registered doctors' adherence to the Plan provisions and to prosecute and sue those who do not, if they break the national ethical code.

The Plan aims therefore at achieving the following coverage:

1. DTPs, Polio, B Hepatitis, HIB in newborns $\geq 95\%$
2. dTpa and Polio in adolescents $\geq 90\%$
3. MPR $\geq 95\%$

4. L'attuale offerta vaccinale: il Nuovo Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale 2017-2019

4. Pneumococcal vaccination in newborns $\geq 90\%$
5. Meningococcal vaccination $\geq 95\%$
6. Chickenpox $\geq 95\%$
7. Rotavirus vaccine $\geq 95\%$ in newborns
8. HPV from $\geq 70\%$ to $\geq 95\%$ (depending on the cohort) for male and female adolescents
9. $< 5\%$ of fertile age women susceptible to rubella
10. Influenza and pneumococcal vaccinations between 75%-95% in ≥ 65 years old and population groups at risk
11. Zoster vaccination between 50%-75% in ≥ 65 years old and population groups

The Plan is ambitious and will place Italy among the most advanced countries in the world, once fully implemented, taking into account the current and incoming challenges, such as migrations, AMR, climate changes, and new and emerging communicable diseases, including zoonoses, in line with the one health approach promoted by the Ministry of Health. The Plan addresses all age groups and all people through their life course, considering specific needs of individuals and communities exposed to particular risk factors.

The Plan estimated cost is 575 million euros/year once full coverage is achieved and at the current constant costs. This does not include indirect costs related to logistics and delivery at the local level, covered by the increased national health budget.

Its benefits will be immense and will pay back also in economic and financial terms, as shown by the current scientific evidence and accepted international HTA reviews. Adverse reactions will be adequately monitored and the present reporting system amended to allow for more precise and detailed notification nationwide.



5. I luoghi della vaccinazione: scuola, ospedale, lavoro

La pratica vaccinale in Italia è organizzativamente incardinata all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e nei Servizi Sanitari Regionali (SSR). I luoghi "classici" in cui viene effettuata la procedura/prestazione vaccinale sono i servizi di vaccinazione della Aziende Sanitarie Locali (ASL) o Provinciali (ASP) delle varie Regioni. In queste realtà, gli operatori di Sanità Pubblica (medici igienisti, assistenti sanitari, infermieri) eseguono le vaccinazioni secondo le raccomandazioni dettate dai Calendari Vaccinali Regionali in tutte le età target (pediatrica, adolescenziale, adulta, anziana) (Piano nazionale Prevenzione Vaccinale, 2016; Bonanni P., 2015). Altri luoghi in cui viene svolta la vaccinazione sono alcuni ambulatori di medici pediatri di libera scelta (PLS), autorizzati esclusivamente per le vaccinazioni pediatriche, ed una notevole quota parte degli ambulatori dei medici di medicina generale (MMG), autorizzati alla somministrazione delle principali vaccinazioni negli adulti/anziani (antinfluenzale, antipneumococcica, ecc...) (Ministero della Salute, 2015). Infine, nelle Aziende Sanitarie (territoriali ed ospedaliere) la vaccinazione degli operatori sanitari (OS) è organizzata e gestita dalle Direzioni Sanitarie e dai Servizi di Igiene e Medicina del Lavoro per la somministrazione dei vaccini raccomandati per la prevenzione in ambito lavorativo sanitario (influenza, epatite B, pertosse, morbillo, parotite, rosolia, varicella, tubercolosi), finalizzate sia alla

protezione dell'OS stesso che, soprattutto, dei pazienti che, per età, comorbidità e fragilità immunitaria hanno il diritto, almeno in ambiente sanitario protetto, di essere salvaguardati dalla diffusione di infezioni/malattie prevenibili attraverso la vaccinazione (Costantino C., 2014; Taddei C., 2014). Tuttavia, le vaccinazioni hanno oggi bisogno di un processo di "socializzazione" che le faccia percepire alla popolazione sempre più come una opportunità di salute o, ancora meglio, come un diritto al miglior livello di salute possibile, cosa che è imprescindibile dalla corretta conoscenza delle tematiche legate ai vaccini ed alla pratica vaccinale.

Il sostegno alle vaccinazioni, al fine di migliorare le coperture vaccinali e interrompere la catena di trasmissione delle malattie prevenibili da vaccino, non può prescindere da una integrazione dell'ambito scolastico con un ruolo attivo nel formare la cultura della "Prevenzione" ma anche con la somministrazione diretta dei vaccini in tale contesto. Inoltre, è fondamentale anche una profonda rivisitazione del ruolo che ospedali e luoghi di lavoro potrebbero avere nella proposta globale dell'offerta vaccinale. Per ciascuno di questi "luoghi della vaccinazione" verrà brevemente analizzata la situazione a livello italiano, europeo ed extraeuropeo e verranno sviluppate delle proposte per implementare o creare una offerta vaccinale in tali realtà, analizzando possibili pro e contro e valutandone



la fattibilità e la riproducibilità sul territorio nazionale.

La vaccinazione nelle scuole

La vaccinazione nelle scuole rientra tra i compiti principali della Medicina Scolastica, nata in Italia nel primo dopoguerra e regolamentata come assistenza sanitaria a tutti gli effetti con il D.P.R. n.1518 del Dicembre 1967. La profilassi delle malattie infettive nelle scuole prevedeva anche la verifica dello status vaccinale del bambino prima dell'accesso a scuola, monitorando eventuali ritardi nelle vaccinazioni al fine di indirizzarlo correttamente ai centri vaccinali per le procedure di recupero vaccinale. Ovviamente, le competenze in capo alla Medicina Scolastica erano più ampie, valutando tra gli altri gli stadi evolutivi dello sviluppo somatico, le misure contumaciali e di isolamento in caso di insorgenza di malattie infettive, la profilassi delle malattie non infettive e l'igiene personale e scolastica.

La figura del medico scolastico tuttavia è stata con il tempo messa da parte soprattutto a causa della cronica carenza di personale delle ASL, ed in seguito al D.P.R. 20.10.98, n. 403 (cit.) *“all'atto dell'iscrizione i genitori dovranno presentare documentazione sulle avvenute vaccinazioni (fotocopia del cartellino delle vaccinazioni, fotocopia libretto pediatrico, certificato di vaccinazione) o autodichiarazione accompagnata dall'indicazione del Servizio vaccinale di residenza”*. Inoltre, ai sensi del DPR n. 355 del 26.01.1999, *“il bambino non vaccinato può frequentare la collettività; tuttavia, al verificarsi di particolari situazioni epidemiologiche, il Servizio Igiene e Sanità Pubblica, quale misura di prevenzione, potrà consigliare il temporaneo allontanamento dei bambini non vaccinati.”* Di fatto tale normativa ha attribuito il controllo dello status vaccinale degli studenti ai dirigenti scolastici che sono tenuti a segnalare all'autorità sanitaria di competenza (Servizi di Epidemiologia e Prevenzione delle ASP di appartenenza, PLS) eventuali

problematiche di salute, nonché ad inviare i dati vaccinali per eventuale conferma. Tuttavia, non essendo previste in tale procedura di controllo eventuali azioni correttive (es. sospensioni dalla frequenza scolastica, etc...) non viene di fatto percepito dal personale scolastico l'interesse prioritario per la Salute della collettività che la normativa prevede con conseguente eliminazione di un'occasione utile per il recupero e il richiamo dei soggetti non aderenti o che hanno ritardato le vaccinazioni. Inoltre, l'assenza di una normativa italiana che regolamenti procedimenti nei confronti dei genitori che non vaccinano o ritardano le vaccinazioni per i propri figli (richiami, sanzioni pecuniarie, sollecitazioni, altro...) contribuisce alla complessiva riduzione delle coperture vaccinali pediatriche degli ultimi anni (Bonanni P., 2015).

Ma quale è il ruolo della scuola nella pratica vaccinale in altre nazioni con sistemi sanitari avanzati? La situazione è decisamente variegata e sicuramente negli Stati Uniti (USA) si osservano le posizioni e le strategie più rigide. In particolare le politiche vaccinali negli USA si basano su leggi statali che sono state promulgate inizialmente in soli 17 stati negli anni '70 in seguito alle epidemie di morbillo.

Già negli anni '80 tutti i 50 stati avevano delle proprie leggi che imponevano a tutti i bambini che accedevano al sistema scolastico USA di essere in regola con i calendari vaccinali vigenti (Orenstein W.A., 1999). Tali leggi hanno contribuito sostanzialmente alla riduzione dell'incidenza di numerose patologie prevenibili da vaccino e ad implementare le coperture vaccinali (Opel D.J., 2015). In quasi tutti gli Stati esistevano inizialmente delle esenzioni per controindicazioni mediche e per motivi religiosi o convincenti/credenze personali. Tuttavia ciò ha creato dei “cluster” (raggruppamenti) di persone non vaccinate che si sono dimostrati a maggiore rischio di contrarre le malattie e, spesso, di essere esposti a conseguenze ben più gravi rispetto alla popolazione generale (Omer S.B., 2008). Su tutti

valga l'esempio della recente epidemia di morbillo registratasi a Disneyland in California che si è successivamente estesa in altri Stati USA ed in Messico con oltre 147 casi (numerosi con conseguenze di salute a lungo termine per i soggetti colpiti) in un continente, quello Americano, in cui dal 2003 non si verificavano casi di morbillo in soggetti residenti (CDC, 2015; de Quadros C.A., 2004).

Il clamore mediatico ha non solo portato i vertici di Disneyland a vietare l'accesso ai bambini non vaccinati e a mandare in ferie pagate i dipendenti non vaccinati fino al termine dell'epidemia, ma ha anche portato numerosi Stati, tra cui la California, ad eliminare qualsiasi esenzione (religiosa, credenze personali, etc...) dell'obbligo vaccinale per l'accesso a scuola se non quella legata a controindicazioni mediche (Opel D.J., 2015).

In Europa, nel Regno Unito (UK), il National Institute for Health Research (NHS) ha condotto uno studio che analizza l'efficacia e l'accettazione da parte dei genitori britannici di alcune strategie vaccinali proposte (Adams J., 2015). In particolare, questa ricerca ha evidenziato che a seconda del contesto socioeconomico della famiglia, le strategie maggiormente apprezzate erano "il rispetto dell'obbligo vaccinale per la regolare iscrizione scolastica" ovvero "eventuali incentivi economici (come ad esempio la riduzione della tassazione in campo sanitario ed in generale della compartecipazione alle spese sanitarie della famiglia da parte dello Stato) (Lawrence G., 2004; Sutherland K., 2008; Wigham S., 2014). Di contro "eventuali penalizzazioni economiche a carico dei genitori" o al contrario "l'incentivazione attraverso buoni pasto" non sono risultate soluzioni apprezzate dai genitori britannici (Briss P.A., 2000; Tuckerman J., 2008).

In ultimo, emerge una sostanziale richiesta dalla maggior parte degli intervistati, ovvero quella di una maggiore formazione ed educazione in campo vaccinale, di una migliore accessibilità alle informazioni sulle malattie prevenibili da vaccino e, infine, di una più efficace comunicazione in tema di

vaccinazione attraverso i mass media (Casiday R., 2007).

Inoltre, sempre in UK, è stato dimostrato che, intervenendo nelle scuole attraverso un'offerta attiva specifica della vaccinazione (vaccinazione opportunistica), si riesce ad incrementare la copertura vaccinale. In particolare si è dimostrato che, quando l'intervento viene svolto con una prima fase formativa ed informativa e successivamente viene offerta la vaccinazione, il risultato incrementale su coperture vaccinali, di per sé già elevate, è significativo (+15%) (Paranthaman K., 2014).

In Germania, invece, vi è un sistema di sorveglianza standardizzato ed obbligatorio delle vaccinazioni per i bambini che iniziano il loro percorso scolastico, che tuttavia non viene proseguito in età adolescenziale. Tale duplice approccio esita in differenti coperture vaccinali che risultano notevolmente inferiori tra gli adolescenti, dove per l'appunto manca un controllo sistematico. Di conseguenza, si osservano coperture nettamente inferiori per le vaccinazioni previste durante l'adolescenza, quali il papillomavirus, rispetto a quelle previste per i bambini di 5/6 anni che accedono al sistema scolastico tedesco (Ellsäßer G., 2013). In Italia ed in particolare in Regione Emilia Romagna, proprio negli ultimi mesi è stato introdotto l'obbligo di aver eseguito le vaccinazioni obbligatorie per l'accesso ai servizi 0-3 anni (Regione Emilia Romagna da Repubblica Bologna, 2016). Sulla scorta di tale storica decisione, numerose altre Regioni Italiane stanno predisponendo delle proposte di legge analoghe da far approvare nelle rispettive Assemblee Regionali nei prossimi mesi.

Sulla base di quanto discusso e dalle esperienze estere riportate, quali proposte potrebbero migliorare il ruolo della scuola come "luogo della vaccinazione" in Italia?

- a. Probabilmente, revisionare i Piani annuali di Educazione alla Salute (che affrontano il ruolo della vaccinazione per la prevenzione delle ma-



lattie infettive, dell'educazione alimentare per la prevenzione del sovrappeso e dell'obesità in età pediatrica, dell'educazione sessuale per la prevenzione delle malattie a trasmissione sessuale) in ambito scolastico, rendendo l'offerta uniforme su tutto il territorio regionale. Ad esempio potrebbe migliorare le competenze su specifiche tematiche di prevenzione predisporre prioritariamente dei percorsi formativi ed educativi ai docenti ed ai genitori degli alunni che sono quelli che a loro volta, attraverso un meccanismo di formazione "a cascata", avranno il compito di educare correttamente gli alunni a casa e a scuola.

- b. Organizzare specifici "vaccination days" curati dai Servizi di Epidemiologia e Prevenzione delle ASL, in collaborazione con i PLS, in tutte le scuole del territorio nazionale per informare gli alunni ed i genitori sull'importanza della vaccinazione. In occasione di tali eventi educativi, oltre alla parte didattica, affiancare una proposta vaccinale "on site" per recuperare i non aderenti o i ritardatari rispetto alla scheda vaccinale prevista. Gli eventi dovrebbero essere organizzati secondo le principali scadenze previste dal calendario vaccinale vigente ovvero sia presso le scuole primarie (dopo il 6° anno di vita per proporre richiamo di DTPa+IPV o DTPa/IPV e di MPRV o MPR+V), sia presso le scuole secondarie di primo grado (dopo il 12° anno di vita per proporre la vaccinazione anti-HPV ed anti-meningococco ACW135Y), sia presso le scuole secondarie di secondo grado (dopo il 15° anno di vita per proporre richiamo di DTPa+IPV o DTPa/IPV).
- c. Introdurre e diffondere il concetto che il diritto alla salute collettiva deve diventare una priorità culturale ed etica del sistema scolastico in Italia, che può offrire una opportunità unica per creare una consapevolezza della corretta

pratica vaccinale come necessità per l'iscrizione dei bambini nelle scuole di qualsiasi ordine e grado (compresi asili nido e scuole materne).

In conclusione, nell'ottica di preservare il diritto alla salute di quei bambini che non possono effettuare alcune di queste vaccinazioni non per scelta personale, ma per controindicazioni mediche, la vaccinazione individuale dovrebbe essere promossa come un dovere civico. Tale concetto, che trova riscontro nell'esperienza statunitense, si basa sul fondamento secondo cui, in una società civile avanzata, la libertà di scelta individuale non può limitare il diritto collettivo alla salute pubblica (Opel D.J., 2015) e può sicuramente trovare un riscontro attraverso un coinvolgimento attivo delle scuole.

La vaccinazione nei luoghi di lavoro

La vaccinazione nei luoghi di lavoro rappresenta un presidio fondamentale non solo per la tutela della salute dei lavoratori, ma anche per le ricadute in termini di costi diretti ed indiretti associati all'assenza dal lavoro (Wilson F., 2014). Infatti, gli obiettivi della vaccinazione nei luoghi di lavoro rispondono alla duplice esigenza di proteggere sia il singolo soggetto dagli agenti infettivi presenti nella realtà lavorativa, sia la collettività nella fruizione dei servizi o dei prodotti derivanti dalle attività lavorative stesse. Quindi, nel caso della vaccinazione dei lavoratori del settore sanitario, al di là dell'incombenza di provvedere alla protezione degli operatori sanitari dagli effetti dell'esposizione a materiale potenzialmente infetto, non sfuggono le implicazioni di ordine etico, deontologico ed assistenziale, connesse alla protezione dei pazienti, soggetti fragili per definizione, dalle malattie infettive prevenibili con la vaccinazione (ACIP, 2011).

In Italia il quadro normativo di riferimento per il tema della vaccinazione nei luoghi di lavoro è ri-

conducibile al Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81, integrato dal Decreto Legislativo 3 agosto 2009, n. 106. Il Testo Unico (T.U.) in materia di sicurezza sul lavoro ha quale obiettivo primario la tutela dello stato di salute e della sicurezza dei lavoratori in relazione all'ambiente di lavoro, ai fattori di rischio professionali ed alle modalità di svolgimento dell'attività lavorativa, attraverso la sorveglianza sanitaria, ovvero l'insieme degli atti medici e delle azioni, la cui responsabilità è posta in capo al datore di lavoro, finalizzati a) alla valutazione della compatibilità tra condizioni di salute e mansioni lavorative, b) alla individuazione degli stati di ipersuscettibilità individuale ai rischi lavorativi, c) alla verifica della efficacia delle misure di prevenzione dei rischi attuate nei luoghi di lavoro. In particolare, con riferimento al rischio conseguente all'esposizione agli agenti biologici in ambito occupazionale, l'Allegato XLVI del T.U. include l'elenco degli agenti biologici classificati (batteri ed organismi simili, virus, parassiti e miceti), indicando quelli per i quali è disponibile un vaccino efficace. La classificazione in quattro gruppi, in funzione della pericolosità dei diversi agenti biologici, tiene conto di diversi parametri, tra i quali c'è la neutralizzabilità, ovvero la disponibilità di efficaci misure profilattiche per prevenire la malattia ovvero di presidi terapeutici per la cura della malattia. Questa classificazione, tuttavia, si basa sull'effetto esercitato dai microrganismi sui lavoratori sani, non tenendo conto, quindi, dei particolari effetti sui lavoratori la cui sensibilità potrebbe essere modificata da altre cause quali una malattia preesistente, l'uso di medicinali, l'immunità compromessa, ovvero lo stato di gravidanza o di allattamento.

In **Tabella 1** sono rappresentati i settori lavorativi e le attività per i quali è documentata una potenziale esposizione dei lavoratori ad agenti biologici e rispetto ai quali è applicabile quanto previsto al Titolo X del D.Lgs 81/08 e s.m.i..

Il datore di lavoro incarica il medico competente di stilare il protocollo sanitario, definito in funzione dei rischi specifici presenti nel setting occupazionale di riferimento, che costituisce parte integrante del documento di valutazione dei rischi. Gli accertamenti sanitari specialistici, ovvero le prescrizioni preventive, devono essere sempre e comunque mirati al rischio specifico e il meno invasivi possibile, secondo i principi del codice etico dell' International Commission on Occupational Health (ICOH, 2002). Ne consegue, pertanto, che la sorveglianza sanitaria deve essere finalizzata alla impostazione di programmi di immunoprofilassi nei confronti delle malattie infettive più rilevanti, per le quali esiste la disponibilità di vaccini efficaci (Vitale F., 2012). In tal senso, compito del medico competente è quello di predisporre un programma di sorveglianza sanitaria, nonché di provvedere alla identificazione ed all'esecuzione delle vaccinazioni, cui sottoporre specifiche categorie di lavoratori. Inoltre, la somministrazione delle vaccinazioni negli ambienti di lavoro presuppone l'effettuazione degli esami indicativi di possibili affezioni di interesse specifico (ad es: eosinofilia ed esame delle feci per parassitosi, test sierologici per brucellosi e toxoplasmosi in addetti a macelli, allevatori, ecc.), la valutazione dello stato di immunizzazione dei lavoratori esposti al rischio infettivo (attraverso anamnesi e tests sierologici), il controllo dei certificati vaccinali e l'eventuale verifica del mantenimento dell'immunità, le ricerche colturali connesse al rischio di propagazione dell'agente a terzi (ad es. esecuzione di tampone faringeo nel personale di ostetricia, neonatologia, ecc.), nonché la tenuta di un registro vaccinale ed il suo periodico aggiornamento. Anche laddove in ambito occupazionale ci si trovi di fronte all'esposizione dei lavoratori ad agenti biologici emergenti non classificati, la sorveglianza sanitaria deve essere garantita a fronte di un rischio per la salute, tenendo sempre in debita considerazione le migliori evidenze disponibili e gli indirizzi scientifici più avanzati (Mazzucco W., 2016).

Tabella 1. Settori lavorativi ed attività con potenziale esposizione dei lavoratori ad agenti biologici per i quali è applicabile il Titolo X del D.Lgs 81/08.

SETTORI	ATTIVITA'
Sanità e Veterinaria	Servizi assistenziali e sanitari di ospedali, ambulatori, studi medici ed odontoiatrici. Laboratori di diagnostica e di microbiologia. Servizi mortuari e cimiteriali. Servizi di raccolta, trattamento, smaltimento rifiuti speciali. Servizi di disinfezione e disinfestazione. Servizi veterinari.
Ricerca	Ricerca e sperimentazione presso Centri di Ricerca ed Università su nuovi materiali, metodiche diagnostiche e processi utilizzando agenti biologici.
Industria delle biotecnologie	Produzione di microrganismi selezionati e di bio-trasformazione.
Industria Farmaceutica	Ricerca e produzione di farmaci e vaccini contenenti agenti biologici. Processi di bio-trasformazione, separazione, concentrazione, centrifugazione e produzione di sostanze derivate. Ricerca e produzione di nuovi kits diagnostici, prove biologiche (su animali e su cellule).
Industria Alimentare	Produzione per biotrasformazione, produzione di microrganismi selezionati, laboratori di microbiologia per prove di saggio e per ricerca di patogeni. Macellazione carni.
Chimica	Produzione per biotrasformazione di composti vari (es. detersivi), Industria di trasformazione di derivati animali (cuoio, pelle, lana, ecc.).
Energia	Produzione per biotrasformazione di vettori energetici (etanolo, metanolo, metano) usando residui agricoli e agroalimentari o altre biomasse.
Agricoltura e Zootecnia	Fertilizzazione di colture. Utilizzo di microrganismi azotofissatori. Sviluppo di nuove sementi. Utilizzo di antiparassitari microbici (batteri, funghi, virus). Piscicoltura.
Ambiente	Trattamento dei rifiuti ed uso di microrganismi (batteri) con funzione degradativa aerobica e anaerobica. Servizi di raccolta, trattamento, smaltimento rifiuti. Servizi di disinfezione e disinfestazione ambientale. Impianti industriali di sterilizzazione, disinfezione e lavaggio di materiali potenzialmente infetti. Impianti di depurazione delle acque di scarico.
Industria estrattiva e miniere	Recupero metalli ed utilizzo di microrganismi per la concentrazione dei metalli da soluzioni acquose
Missioni all'estero	Working Travellers impegnati in attività di tipo civile, militare o religioso.

Le vaccinazioni professionali adottate nel campo della medicina del lavoro (**Tabella 2**) si distinguono in 1) vaccinazioni obbligatorie e 2) vaccinazioni raccomandate, la cui indicazione alla somministrazione è valutata dal medico competente in base alla tipologia di rischio biologico (Filia A., 2014).

Sebbene ai vaccini specifici sia ascrivibile un ruolo chiave ed insostituibile nella sicurezza sul lavoro con particolare riferimento al rischio biologico, l'evidenza che i vaccini abbiano un'indubbia natura di trattamento sanitario pone delle inevitabili implicazioni giuridiche a riguardo della possibilità di imporre tali vaccinazioni ai lavoratori valutati come a rischio biologico (del Nevo M., 2011). Ne consegue che il rifiuto da parte del lavoratore a sottoporsi ad un trattamento vaccinale può verificarsi in due diverse situazioni, sia quando la vaccinazione è obbligatoria per una determinata categoria lavorativa, poiché imposta da un preciso riferimento legislativo, sia quando la vaccinazione non è codificata da una norma di riferimento, ma rappresenta uno strumento di prevenzione efficace del rischio infettivo previsto dalla valutazione dei rischi e dal protocollo. A tal proposito il codice etico ICOH prevede che qualora le condizioni di salute del lavoratore o la natura del lavoro svolto siano tali da metter in pericolo la sicurezza di terzi, il lavoratore deve essere chiaramente informato della situazione. Inoltre, nel caso di circostanze particolarmente pericolose, anche il datore di lavoro, e, se richiesto da regolamenti nazionali, le autorità competenti, devono essere informati sulle misure necessarie a salvaguardare i terzi (ICOH, 2002).

Le vaccinazioni in ambito occupazionale non sostituiscono, ma integrano, le necessarie misure di protezione del rischio generale ed individuale dei lavoratori (dispositivi di protezione individuale, quali guanti, maschere, visiere paraschizzi, rispetto delle norme igieniche, lavaggio delle mani, utilizzo di cappe biologiche, di contenitori a prova di aghi

e taglienti). Pertanto, la somministrazione dei vaccini ai lavoratori a rischio deve essere preceduta dalla elaborazione di uno scrupoloso piano vaccinale che tenga conto:

- della obbligatorietà o meno del vaccino proposto;
- del rischio reale di contrarre la patologia in assenza della somministrazione del vaccino;
- della entità o gravità delle manifestazioni patologiche legate all'agente patogeno nei confronti del quale si propone il vaccino;
- della esistenza di misure efficaci alternative al vaccino;
- delle caratteristiche immunologiche e dello stato di salute del soggetto da vaccinare.

Un particolare settore occupazionale esposto al rischio infettivo è quello dei lavoratori in missione all'estero, denominati Working Travellers, per espletare attività di tipo civile, militare o religioso. Trattasi di soggetti esposti, oltre che ai rischi propri della mansione specifica del comparto lavorativo, anche a quelli legati all'epidemiologia, al clima ed alle condizioni igienico-sanitarie del Paese in cui operano (il Ministero degli Affari Esteri stima in 100.000 – 150.000 i soggetti che ogni anno operano e lavorano in ambiente igienicamente disagiato in aree remote o in Paesi dell'area tropicale). In tal caso l'offerta vaccinale deve essere adeguata al contesto di riferimento per il viaggiatore (OMS, 2015).

Il personale militare afferente all'amministrazione della Difesa è sottoposto a vaccinazioni ed a misure di profilassi infettivologica, tenuto conto del pregresso stato vaccinale opportunamente documentato dai singoli soggetti, in aderenza ai 5 moduli ricompresi nella specifica schedula vaccinale definita dal Ministero della Difesa, sentito il Consiglio Superiore di Sanità (Decreto Ministero Difesa, 31 marzo 2003). Nel dettaglio, per il personale militare in fase formativa di leva, ovvero in fase di formazione e qualificazione per servizio

Tabella 2. Vaccinazioni professionali (obbligatorie e raccomandate) in relazione alle differenti categorie di lavoratori ed alle esposizioni ad agenti biologici.

VACCINAZIONE	INDICAZIONI
Anti-epatite A (HAV)	Raccomandata: ai soggetti che lavorano in laboratori di ricerca in cui è possibile il contagio.
Anti-epatite B (HBV)	Raccomandata ed offerta gratuitamente: ai soggetti che svolgono attività di lavoro, studio e volontariato nel settore della sanità, ed in particolare: agli operatori sanitari e al personale di assistenza degli ospedali e delle case di cura private, al personale di assistenza in centri di recupero per tossicodipendenti, al personale addetto alla lavorazione degli emoderivati, al personale religioso che svolge attività nell'ambito dell'assistenza sanitaria, al personale ed ospiti di istituti per portatori di handicap fisici e mentali; agli operatori di pubblica sicurezza (personale della polizia di stato e degli appartenenti all'arma dei carabinieri, al corpo della guardia di finanza, al corpo degli agenti di custodia, ai comandi dei vigili del fuoco e ai comandi municipali dei vigili urbani), agli addetti alla raccolta, trasporto e smaltimento rifiuti
Anti-morbillo, parotite, rosolia	Raccomandata: al personale sanitario e reclute dei corpi afferenti al Ministero della Difesa, all'atto dell'arruolamento.
Anti-varicella	Raccomandata e proposta attivamente: a tutti i soggetti suscettibili che lavorano in ambiente sanitario e prioritariamente a quanti in contatto con neonati, bambini, donne gravide o pazienti immunodepressi.
Anti-influenzale	Raccomandata ed offerta gratuitamente: ai medici ed al personale sanitario di assistenza; ai soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo (personale degli asili nido, insegnanti scuole dell'infanzia e dell'obbligo, addetti delle poste e telecomunicazioni, dipendenti della pubblica amministrazione e difesa, forze di polizia incluso polizia municipale, volontari servizi sanitari di emergenza, personale di assistenza case di riposo); al personale che, per motivi occupazionali, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani (detentori di allevamenti, addetti all'attività di allevamento, addetti al trasporto di animali vivi, macellatori e vaccinatori, veterinari pubblici e libero-professionisti).
Anti-tubercolare (BCG)	Obbligatoria: per il personale sanitario, gli studenti in medicina, gli allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmacoresistenti, oppure che operi in ambienti ad alto rischio e non possa essere sottoposto a terapia preventiva, perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.
Anti-tifica	Raccomandata: per gli addetti ai servizi di approvvigionamento idrico, ai servizi di raccolta e distribuzione del latte, ai servizi di lavanderia, pulizia e disinfezione degli ospedali, per le reclute dei corpi afferenti al Ministero della Difesa, all'atto dell'arruolamento.
Anti-diftotetanica	Obbligatoria: per i lavoratori agricoli, i metalmeccanici, gli operatori ecologici, gli operai ed i manovali addetti all'edilizia, i cantonieri e gli asfaltisti, gli operai addetti alla fabbricazione della carta e dei cartoni i minatori e gli sterratori, i pastori, gli allevatori di bestiame e gli stallieri, i fantini e gli operatori all'interno di ippodromi. Raccomandata: per tutte le reclute dei corpi afferenti al Ministero della Difesa, all'atto dell'arruolamento.
Anti Meningococcica	Raccomandata: per tutte le reclute dei corpi afferenti al Ministero della Difesa, all'atto dell'arruolamento.
Anti pertosse	Raccomandata: consigliabile per gli operatori dei reparti ostetrici e del nido un richiamo con dTaP, così come lo è per tutte le altre figure che accudiscono il neonato
N.B.: Vaccinazioni che possono essere richieste ai Working Travellers: antitifica, antiepatite virale A e B, antipolio, antitetanica, antimeningococcica, antirabbica, vaccinazioni contro la febbre gialla e l'encefalite giapponese.	

volontario e permanente, sono previste specifiche misure di profilassi da eseguirsi all'atto dell'incorporamento, siano esse di impatto individuale (vaccinazione anti MPR, anti TDP, prima dose o richiamo anti HBV, anti Polio) e collettivo (vaccinazione anti HAV, anti meningococcica). Insistono, poi, specifiche disposizioni tanto per le categorie o fasce di personale a particolare connotazione operativa o istituzionale presumibilmente esposto a peculiare rischio infettivologico, tra queste, ad esempio, le forze a presidio dei centri di accoglienza o dei centri di identificazione-espulsione dei migranti. Sebbene per quest'ultima fattispecie sia prevista l'integrazione di ulteriori misure (vaccinazioni anti varicella, anti influenzale, ovvero contro eventuali agenti biologici critici, cutireazione tubercolinica), sarebbe opportuno considerare una sovrapposizione di questa categoria a quella degli operatori sanitari, sia intermini di esposizione personale che di protezione e prevenzione per i terzi, predisponendo dunque analoghi programmi di informazione e formazione, nonché prevedendo la fornitura di adeguati dispositivi di prevenzione individuale e l'emanazione di raccomandazioni finalizzate all'aderenza alle corrette misure di igiene personale.

In ultimo, con riferimento al personale destinato ad operare all'estero, devono essere previsti ulteriori interventi specifici, da applicarsi in relazione agli eventuali rischi identificati in area d'operazione (vaccinazione anti febbre gialla, anti encefalite giapponese, antirabbica, anti febbre tifoide, anti colera, cutireazione tubercolinica, chemioprofilassi antimalarica). Trattasi di categorie di personale militare ai quali, per esigenze di prontezza operativa, l'autorità sanitaria militare riserva parimenti particolari attenzioni sia ai cicli vaccinali che agli opportuni richiami. Infine, per quanto concerne la profilassi infettivologica del personale militare afferente al Ministero degli Interni, la schedula vaccinale andrebbe parimenti definita e strutturata, nonché aggiornata, laddove disponibile, con particolare riferimento all'offerta della

vaccinazione antimeningococcica ed antipneumococcica rivolta al personale operativo esposto a rischio di contatto stretto con potenziali fonti di malattie trasmissibili.

La vaccinazione in ospedale

L'Ospedale ancora oggi è per molti pazienti il punto di riferimento del Servizio Sanitario Nazionale, nonostante si trovi attualmente in una fase di progressivo cambiamento del proprio ruolo, sempre più orientato verso la cura di pazienti acuti attraverso interventi diagnostico-terapeutici ad alta tecnologia e sempre meno verso pazienti con necessità di cure a lungo termine e di pratiche di assistenza preventiva. Questo ha favorito lo sviluppo di un Sistema Sanitario più orientato verso una continuità assistenziale ospedale-territorio. Con tale termine si risponde alla finalità di creare un'integrazione tra l'Ospedale, i Servizi Territoriali ed i MMG per la definizione di percorsi assistenziali che vedano coinvolte le figure professionali che operano in ambiente ospedaliero e in ambito territoriale, e che tengano conto dell'espressione dei bisogni della comunità (Ministero della Salute, 2006). In quest'ottica l'Ospedale assumerà progressivamente in futuro, in materia di immunizzazione attiva degli adulti, il ruolo di fulcro per la comunicazione e la raccomandazione ai soggetti a maggior rischio di contrarre una infezione/malattia prevenibile con la vaccinazione. A tale scopo, già da quest'anno, in alcune realtà regionali (Sicilia) è fortemente raccomandata ed è stata oggetto di una circolare Assessoriale, la somministrazione del vaccino anti-influenzale prima della dimissione (Assessorato della Salute Regione Sicilia, 2015), con la prescrizione, nel caso di impossibilità per motivi di salute o organizzativi, di indicare espressamente sulla relazione di dimissione l'esecuzione di tale pratica presso l'ambulatorio del proprio medico di fiducia appena possibile (Assessorato della Salute Regione Sicilia, 2015). Inoltre, nei casi in cui il paziente presenti limitazioni funzionali



che rendano impossibile l'accesso ai servizi ambulatoriali, il medico responsabile del processo di cura dovrebbe prendere in considerazione l'aggiornamento dell'anamnesi vaccinale e la programmazione delle sedute vaccinali al domicilio del paziente, al fine di soddisfare un bisogno sanitario (Ministero della Salute, 2006). Tuttavia, per quanto estendibile in prospettiva, al momento questo percorso appare ancora limitato ad alcune realtà Regionali e ad un unico tipo di vaccinazione. Sarebbe invece opportuno standardizzare questa procedura per tutti i pazienti di tutte le età (pediatrica, adulta, anziana) inserendo nella cartella clinica informatizzata i dati relativi all'anamnesi vaccinale di ciascun paziente (sulla base del Calendario Vaccinale delle singole Regioni) ed effettuando quindi un "record linkage" con la cartella clinica del paziente custodita dal MMG. Ciò permetterebbe, attraverso le cure domiciliari pre-stazionali, di contribuire alla realizzazione di quella continuità tra ospedale e territorio in grado di ampliare l'offerta dell'assistenza domiciliare integrandola anche con la pratica vaccinale (Ministero della Salute, 2006).

Tuttavia l'ospedale costituisce anche il luogo in cui avviene l'incontro dei pazienti con gli OS. Per OS si intendono l'insieme del personale, dipendente o volontario, che opera nelle strutture sanitarie (medici, infermieri, terapisti, tecnici, dentisti, farmacisti, personale di laboratorio) delle figure in formazione (studenti, tirocinanti, praticanti) ed il personale non direttamente coinvolto nella cura dei pazienti ma potenzialmente esposto ad agenti infettivi (personale religioso, del servizio di somministrazione pasti, del servizio di pulizia, di lavanderia, di sicurezza, di manutenzione, di amministrazione, volontari) (ACIP, 2011). Tutti questi, in misura differente, rappresentano una popolazione selezionata di estremo interesse per le problematiche relative alla circolazione di agenti infettivi nella popolazione in quanto costituiscono un vero e proprio "ponte" tra la realtà sociale

esterna e la pratica professionale interna al nosocomio. Essi infatti, se non adeguatamente formati sulle politiche e sulle strategie preventive inerenti il loro ruolo a causa del loro contatto con i pazienti e con il materiale potenzialmente infetto, possono facilmente veicolare agenti infettivi fuori dall'ambiente ospedaliero. Inoltre per il loro ruolo sociale potrebbero importare microrganismi circolanti in altri contesti all'interno del nosocomio con conseguenze più invalidanti per i pazienti fragili. Sulla base di tali considerazioni e della normativa vigente a tutti gli OS sono fortemente raccomandate le vaccinazioni riportate in tabella (**Tabella 3**).

Nonostante la presenza di chiare raccomandazioni sia a livello Nazionale che Internazionale le coperture vaccinali registrate negli OS risultano ben al di sotto dei valori necessari per impedire la circolazione dei microrganismi. I dati più recenti provenienti da uno studio condotto negli USA dimostrano una copertura vaccinale per epatite B dopo la 3° dose del 68% tra gli OS di età compresa tra 18-49 anni (Lu P.J., 2011), ben lungi dal 95% raccomandato. Dati regionali di un recente studio condotto in Toscana riportano valori di copertura vaccinale tra gli OS del 53% per il morbillo, del 22% per parotite e del 47% per la rosolia, ben al di sotto di una copertura vaccinale raccomandata per MPR del 95% (Taddei C., 2015; Ministero della Salute, 2016). Per la vaccinazione anti-influenzale, che necessita di una copertura vaccinale minima del 75%, i dati italiani provenienti dalle più recenti indagini dimostrano valori del 11% nel 2007/2008, del 21% nel 2009/2010 e del 12% nel 2011/2012 (Blank P.R., 2009, Costantino C.a, 2016), con la possibile conseguenza che nei reparti ospedalieri in cui lavorano OS con basse coperture vaccinali possa verificarsi una più frequente trasmissione del virus influenzale tra OS e pazienti ricoverati (Amodio E., 2014).

Tabella 3. Le vaccinazioni degli operatori sanitari (tratto da PNPV 2017-2019 - Ministero della Salute 2016 modificato).

VACCINO	RACCOMANDAZIONI
anti-epatite B	3 dosi di vaccino al tempo 0, 1 e 6-12 mesi
anti-influenzale	1 dose di vaccino ogni anno precedentemente l'inizio della stagione influenzale
anti-morbillo, parotite, rosolia	2 dosi distanziate di almeno 4 settimane
anti-varicella	2 dosi distanziate di almeno 4 settimane
anti-tubercolosi	solo operatori sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multi-farmacoresistenti, o che operano in reparti ad alto rischio e non possano, in caso di cuticonversione, essere sottoposti a terapia preventiva per controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici
Anti-Pertosse (DTaP)	una dose di richiamo per tutti gli operatori dei reparti ostetrici, del nido e per tutte le figure che accudiscono il neonato

Le ragioni della mancata vaccinazione degli OS sono principalmente riconducibili a due categorie:

- alcuni OS rifiutano di essere immunizzati, riportando come motivazione il desiderio di evitare i farmaci, la paura per gli effetti collaterali, la convinzione che il vaccino è inefficace (influenza) e la convinzione che il rischio di contrarre la malattia sia basso (epatite B) (Nichol K.L., 1997, Christian M.A., 1991). Al contrario le motivazioni che spingono maggiormente verso la vaccinazione anti-influenzale sono: proteggere la popolazione generale (30%), proteggere se stessi (30%), appartenere ad una categoria a maggior rischio di complicanze influenzali (23%), mentre la salvaguardia della salute dei pazienti è soltanto al quarto posto (14%) (Costantino C., 2014).
- altri OS ritengono le strategie vaccinali inadeguate ed applicate in maniera non uniforme. Nel 1996, negli USA, durante un'epidemia di morbillo, solo il 47% delle strutture sanitarie aveva in vigore una politica vaccinale e solo il

21% delle strutture seguiva le raccomandazioni emanate dall'autorità sanitaria (Steingart K.R., 1999).

Le strategie che hanno dimostrato un miglioramento delle coperture vaccinali negli OS variano tra i diversi Sistemi Sanitari. Generalmente le strutture sanitarie adottano una strategia d'immunizzazione che include uno o più dei seguenti componenti: campagne informative sui benefici della vaccinazione per gli OS e per i pazienti, la vaccinazione del personale più anziano o degli opinion leader, la somministrazione dei vaccini in luoghi ed in orari facilmente accessibili per gli OS, incentivi per incoraggiare l'immunizzazione, il monitoraggio dei tassi di vaccinazione e l'istituzione di politiche di rifiuto vaccinale (Polgreen P.M., 2008; Costantino C.a, 2016).

Tra le vaccinazioni raccomandate quella anti-influenzale è stata la più studiata poiché gli OS le disattendono percependo in modo minore la necessità di vaccinarsi a causa della errata convinzione che vi sia un minor rischio di ammalarsi (Costantino C., 2014). Con l'adozione di pro-



grammi di vaccinazione volontaria sono stati raggiunti valori di copertura vaccinale che raramente superano il 50% (Talbot T.R., 2008). Molte campagne di vaccinazione utilizzano programmi educativi quale mezzo per migliorare l'adesione del personale sanitario sottolineando la logica alla base della vaccinazione, che è la tutela dei pazienti, e, contemporaneamente, fugando le paure personali. Sempre più frequentemente i momenti formativi nel caso di mancata vaccinazione sono accompagnati dalla firma degli OS di un dissenso informato in cui si indica il motivo del rifiuto e dove vengono riconosciuti i rischi per i pazienti a causa della mancata vaccinazione. L'utilizzo del dissenso informato ha determinato un aumento delle coperture vaccinali dal 53% al 77% in due ospedali degli USA (LaVela S.L., 2015). Un'altra strategia utilizzata per prevenire la diffusione del virus influenzale dagli OS ai pazienti è l'obbligo dell'utilizzo della mascherina di protezione delle vie aeree durante tutto il turno di lavoro nella stagione influenzale (da ottobre ad aprile dell'anno succes-

sivo) per gli OS che rifiutano la vaccinazione. Questa politica ha determinato in un ospedale tedesco nella stagione influenzale 2008-2009 un notevole incremento delle coperture vaccinali passando in soli dieci giorni dal 33% al 52%. (Wicker S., 2009). Anche se la più efficace strategia che determina elevate coperture vaccinali all'interno degli ospedali e garantisce il più alto livello di sicurezza professionale per i pazienti risulta essere l'introduzione dell'obbligatorietà delle vaccinazioni attualmente raccomandate negli OS, approccio già attuato per la vaccinazione anti-influenzale negli USA al momento dell'assunzione degli OS e che ha dimostrato il raggiungimento di coperture vaccinali del 98% partendo dal 43% della stagione precedente (Babcock H.M., 2010). Il valore etico dell'obbligatorietà vaccinale è che il dovere professionale di non causare un danno ai pazienti (in questo caso non trasmettere il virus influenzale) sopravanza il basso rischio di eventi avversi da vaccinazione.

Bibliografia

- Adams J, Bateman B, Becker F, Cresswell T, Flynn D, McNaughton R, et al. Effectiveness and acceptability of parental financial incentives and quasi-mandatory schemes for increasing uptake of vaccinations in preschool children: systematic review, qualitative study and discrete choice experiment. *Health Technol Assess*. 2015 Nov;19(94):1-176.
- ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2011 Nov 25;60(RR-7):1-45.
- Alter MJ, Hadler SC, Margolis MD, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990;263:1218–22.
- Amodio E, Restivo V, Firenze A, Mammina C, Tramuto F, Vitale F. Can influenza vaccination coverage among healthcare workers influence the risk of nosocomial influenza-like illness in hospitalized patients? *Journ Hosp Infection* 2014 182e187.
- Assessorato della Salute Regione Sicilia. Campagna di vaccinazione antinfluenzale 2015-2016 coinvolgimento MMG e PLS. 2015. Disponibile a: http://www.asppalermo.org/Archivio/normativa/DA-n_1735-del-13-ottobre-2015-Campagna-antinfluenzale-2015_16.pdf. Ultimo accesso: 24 gennaio 2016.
- Babcock HM, Gemeinhart N, Jones M, et al. Mandatory influenza vaccination of health care workers: translating policy to practice. *Clin Infect Dis* 2010;50:459–64.
- Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, Chamberland ME. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:385–407.
- Blank PR, Schwenkgenks M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. *J Infect*. 2009 Jun;58(6):446-58.
- Bonanni P, Ferro A, Guerra R, Iannazzo S, Odone A, Pompa MG, Rizzuto E, Signorelli C. Vaccine coverage in Italy and assessment of the 2012-2014 National Immunization Prevention Plan. *Epidemiol Prev*. 2015 Jul-Aug;39 (4 Suppl 1):146-158.
- Bonebrake AL, Silkaitis C, Monga G, et al. Effects of mumps outbreak in hospital, Chicago, Illinois, USA, 2006. *Emerg Infect Dis* 2010;16:426–32.
- Briss PA, Rodewald LE, Hinman AR, Shefer AM, Strikas RA, Bernier RR, et al. Reviews of evidence regarding interventions to improve vaccination coverage in children, adolescents, and adults. The Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med*. 2000 Jan;18(1 Suppl):97-140.
- Casiday R. Children's health and the social theory of risk: insights from the British measles, mumps and rubella (MMR) controversy. *Soc Sci Med* 2007;65:1059–70.
- CDC. Hepatitis surveillance report No. 60. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2005.
- CDC. Year in Review: Measles Linked to Disneyland. 2015. Disponibile a: <http://blogs.cdc.gov/publichealthmatters/2015/12/year-in-review-measles-linked-to-disneyland/> Ultimo accesso: 24 gennaio 2016.
- Christian MA. Influenza and hepatitis B vaccine acceptance: a survey of health care workers. *Am J Infect Control* 1991; 19:17
- Costantino C, Mazzucco W, Azzolini E, Baldini C, Bergomi M, Biafiore AD et al. Influenza vaccination coverage among medical residents: an Italian multicenter survey. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(5):1204-10.
- Costantino Ca, Amodio E, Calamusa G, Vitale F, Mazzucco W. Could university training and a



- proactive attitude of coworkers be associated with influenza vaccination compliance? A multicentre survey among Italian medical residents. *BMC Med Ed* (2016) 16:38 DOI 10.1186/s12909-016-0558-8.
- Decreto del Ministero della Difesa del 31 marzo 2003. Aggiornamento delle schedule vaccinali e delle altre misure di profilassi per il personale militare. Pubblicato in *Gazzetta Ufficiale* n. 87 del 14 Aprile 2003. Disponibile a: <http://www.assodipro.org/sanitarie/MINISTERO%20DELLA%20DIFESA%20-%20DECRETO%2031%20marzo%202003%20Aggiornamento%20delle%20schedule%20vaccinali%20e%20delle%20altre%20misure%20di%20profilassi%20per%20il%20personale%20militare.htm>
- Decreto Legislativo 3 agosto 2009, n. 106. Disposizioni integrative e correttive del decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. Disponibile a: http://www.parlamento.it/parlam/leggi/deleghe/09106dl_testo.pdf. Ultimo accesso: 15 Febbraio 2016.
- Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81. Testo unico in materia di sicurezza sul lavoro. Pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 101 del 30-4-2008 - Suppl. Ordinario n.108. Disponibile a: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2008/04/30/008G0104/sg>. Ultimo accesso: 15 Febbraio 2016.
- Del Nevo M. I vaccini in medicina del lavoro: esenzioni e consenso. *Punto sicuro* 2011. Disponibile a: <http://www.puntosicuro.it/sicurezza-sul-lavoro-C-1/ruoli-figure-C-7/lavoratori-C-73/i-vaccini-in-medicina-del-lavoro-e-senzioni-consenso-AR-10533/>. Ultimo accesso: 15 febbraio 2016.
- De Quadros CA. Can measles be eradicated globally? *Bull World Health Organ.* 2004 Feb;82(2):134-8. Epub 2004 Mar 16.
- Ellsäßer G, Trost-Brinkhues G. [Vaccination among students in grades 6-10, 2011 - a comparison of German states: need for action for a targeted nationwide immunisation strategy]. [Article in German]. *Gesundheitswesen.* 2013 Nov;75(11):705-13.
- Haiduven-Griffiths D, Fecko H. Varicella in hospital personnel: a challenge for the infection control practitioner. *Am J Infect Control* 1987;15:207-11.
- ICOH (International Commission on Occupational Health) . International Code of Ethics for Occupational Health Professionals. 2012 Disponibile a: http://www.icohweb.org/site_new/multimedia/core_documents/pdf/code_ethics_eng_2012.pdf
- Ultimo accesso: 15 Febbraio 2016.
- Lawrence G, MacIntyre C, Hull B, McIntyre P. Effectiveness of the linkage of child care and maternity payments to childhood immunisation. *Vaccine* 2004;22:2345-50.
- LaVela SL, Hill JL, Smith BM, Evans CT, Goldstein B, Martinello R. Healthcare worker influenza declination form program. *Am Journ Infect Control* 2015;43 624-8.
- Lopez SA, Burnett-Hartman A, Nambiar R, et al. Transmission of a newly characterized strain of varicella-zoster virus from a patient with herpes zoster in a long-term-care facility, West Virginia, 2004. *J Infect Dis* 2008;197:646-53.
- Lu PJ, Byrd KK, Murphy TV, Weinbaum C. Hepatitis B vaccination coverage among high-risk adults 18-49 years, U.S. 2009. *Vaccine* 2011;29:7049-57.
- Mazzucco W. Il ruolo dell'epidemiologia nelle malattie infettive, diffuse e parassitarie di origine professionale. Evento Formativo su Il Rischio Biologico negli ambienti di lavoro: normativa e tutela della salute. Società Italiana Medicina del Lavoro ed Infortuni, Sezione Sicilia. Palermo 2016.
- Ministero della Salute. Nuova caratterizzazione

- dell'assistenza territoriale domiciliare e degli interventi ospedalieri a domicilio. 2006. Disponibile a: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_572_allegato.pdf. Ultimo accesso: 24 gennaio 2016.
- Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria - CCM. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2015-2016. 2015.
- Ministero della Salute. Prevenzione della tubercolosi negli operatori sanitari e soggetti ad essi equiparati. 2013. Disponibile a: http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1901_allegato.pdf. Ultimo accesso: 24 gennaio 2016.
- Nichol KL, Hauge M. Influenza vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:189.
- Omer SB, Enger KS, Moulton LH, Halsey NA, Stokley S, Salmon DA. Geographic clustering of nonmedical exemptions to school immunization requirements and associations with geographic clustering of pertussis. *Am J Epidemiol*. 2008; 168(12):1389–1396.
- OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità). Travel-related vaccination. In *Vaccine-preventable diseases and vaccines: 2015 Update*. (2016) Disponibile a: http://www.who.int/ith/ITH_chapter_6.pdf?ua=1. Ultimo accesso: 15 febbraio 2016.
- Opel DJ, Omer SB. Measles, mandates, and making vaccination the default option. *JAMA Pediatr*. 2015 Apr;169(4):303-4.
- Orenstein WA, Hinman AR. The immunization system in the United States: the role of school immunization laws. *Vaccine*. 1999; 17(suppl 3):S19–S24.
- Papania M, Reef S, Jumaan A, Linigappa JR, Williams W. Nosocomial measles, mumps, rubella, and other viral infections. In: Mayhall CG, ed. *Hospital epidemiology and infection control*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:829–49.
- Paranthaman K, Bunce A. Opportunistic MMR vaccination for unimmunized children at the time of routine teenage booster vaccination in secondary schools: implications for policy. *Epidemiol Infect*. 2012 Sep;140(9):1612-6.
- Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019. 2016. Disponibile a: <http://www.ministerosalute.it>
- Polgreen PM, Chen Y, Beekmann S, et al. Elements of influenza vaccination programs that predict higher vaccination rates: results of an emerging infections network survey. *Clin Infect Dis* 2008; 46:14–9.
- E-R Salute.. Nidi, ora è legge: in Emilia-Romagna vaccinazioni obbligatorie. Disponibile a: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/news/regione/il-fatto/nidi-ora-e-legge-in-emilia-romagna-vaccinazioni-obbligatorie-per-iscrivere-i-bambini>. Ultimo accesso 11 Dicembre 2016
- Steingart KR, Thomas AR, Dykewicz CA, Redd SC. Transmission of measles virus in health-care settings during a communitywide outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:115.
- Sutherland K, Christianson JB, Leatherman S. Impact of targeted financial incentives on personal health behavior: a review of the literature. *Med Care Res Rev* 2008;65(Suppl. 6):36S–78.
- Taddei C, Ceccherini V, Niccolai G, Porchia BR, Boccalini S, Levi M, Tiscione E, Santini MG, Baretta S, Bonanni P, Bechini A. Attitude toward immunization and risk perception of measles, rubella, mumps, varicella, and pertussis in health care workers working in 6 hospitals of Florence, Italy 2011. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(9):2612-22.
- Talbot TR. Improving rates of influenza vaccination among healthcare workers: educate; motivate; mandate? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 107–10.



- Tuckerman J, Rajesh S, Oeppen C, Balachander N, Bancsi A, Jacklin P, et al. Reducing Difference in the Uptake of Immunisations: Revised Analysis of the Evidence. London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; 2008.
- Valenti WM, Pincus PH, Messner MK. Nosocomial pertussis: possible spread by a hospital visitor. *Am J Dis Child* 1980;134:520-1.
- Vitale F, Zagra M. In *Igiene, Epidemiologia ed Organizzazione Sanitaria orientati per problemi* di Elsevier 2012.
- Wharton M, Cochi SL, Hutcheson RH, Schaffner W. Mumps transmission in hospitals. *Arch Intern Med* 1990;150:47-9.
- Wicker S. Unvaccinated health care workers must wear masks during flu season—A possibility to improve influenza vaccination rates? *Vaccine* 2009; 27: 2631-2.
- Wigham S, Ternent L, Bryant A, Robalino S, Sniehotta FF, Adams J. Parental financial incentives for increasing preschool vaccination uptake: systematic review. *Pediatrics* 2014;134:e1117-28.
- Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA*. 1999 Mar 10;281(10):908-13.
- Wilson FA, Wang Y, Stimpson JP. Universal paid leave increases influenza vaccinations among employees in the U.S. *Vaccine*. 2014 May 1;32(21):2441-5.

SUMMARY

In Italy, public vaccination centers, general pediatrician's and practitioner's offices and hospitals are the appropriate settings for vaccine administration.

However, today vaccinations need a "socialization" process in order to represent not only a health opportunity, but also, a preeminent health right for the general population.

In this chapter are presented some proposal to implement vaccination's practices in three settings of daily life (school, occupational settings, hospital).

School

In order to improve vaccination coverage, Public Health Authorities are called to support the integration between vaccination and school environment as well as an active supply of vaccination at school.

In the last century, in Italy the School Doctor had a key role in monitoring delays and in recovering procedures about recommended vaccinations of children. Nowadays, this role is delegated to the School Supervisor that, without an Italian legislation regulating procedures against parents who do not vaccinate or delay vaccinations for their children, often oversees its duties.

To overcome these criticisms the possible solutions are:

- a. to revise and make uniform at the national level the School Health Education Plans, improving competences and skills about vaccination practice;
- b. to organize specific "vaccination days" at school, in partnership with Local Health Units
- c. to promulgate the concept that collective health right must become cultural and ethical priority of the Italian education system, creating an awareness of appropriate immunization practices as precondition for enrollment of children in schools of any level (including kindergartens and nursery).

Occupational setting

Vaccination in the occupational setting is essential for the health protection both of workers and community accessing to services or using products deriving from the working activities.

The health surveillance of workers as well as the prevention by immunoprophylaxis of the occupational risk exposure to biological agents, against which an effective vaccine is available, are in charge of the employer and, consequently, of the occupational physician.

Administration of vaccines to workers potentially exposed to biological agents in the occupational setting should be preceded by a dedicated vaccination plan taking into account:

- the mandatory nature or not of the proposed vaccine;
- the risk of contracting a disease in absence of the specific vaccine administration;
- the severity of the pathological events related to the biological agent against which the vaccine is proposed;
- the availability of effective measures alternative to the vaccination;
- the immunological and health status of the subject to be vaccinated.

5. I luoghi della vaccinazione: scuola, ospedale, lavoro

Lastly, with regard to workers involved in civilian, military or religious activities abroad (Working Travelers) further specific measures must be provided against any potential risks exposure identified in the operation area.

Information and education interventions represent the drivers to improve the compliance to vaccination in the occupational setting.

Hospital

Hospitals are places where issues relating to vaccine preventable diseases increase because represent a bridge between external social environment and internal professional practice. The hospital will become a focal point for communication and recommendation to patients at higher risk of vaccine preventable disease. On the other hand, despite several National and International recommendations, vaccine coverage among healthcare workers are well below levels required to prevent circulation of microorganisms. Some effective strategies to improve vaccination coverage among healthcare workers were: a. information campaigns about benefits of vaccination for healthcare workers and patients; b. vaccination of medical and nursing directors or medical ward opinion leaders; c. vaccine administration on site; d. incentives to encourage immunization; e. monitoring of vaccination coverage; f. adoption of vaccine refusal policies. Although, the most effective strategy that ensures high vaccination coverage among healthcare workers, with the best level of protection for patients is mandatory vaccination.



6. Il valore etico della vaccinazione

Vaccinarsi è un bene?

La valutazione etica dell'uso di un vaccino muove, come per ogni atto medico, dall'analisi di due aspetti: il rapporto rischi/benefici; il rispetto dell'autonomia del soggetto da vaccinare, a cui va richiesto il consenso (Hodges F.M., 2002). Facendo riferimento ad un'etica centrata sulla persona (*person-centered*), i criteri di analisi sono la difesa della vita fisica, la promozione della salute, il miglioramento della qualità di vita e il rispetto della scelta libera e responsabile da parte del paziente (Sgrecia E., 2013).

Le evidenze scientifiche, acquisite nel corso di ampi trial clinici controllati e di studi post-marketing, hanno dimostrato che le vaccinazioni presentano sia un beneficio diretto per il fatto di essere immunizzati contro una certa malattia, sia un beneficio indiretto derivante dallo stato di immunizzazione generale della popolazione attraverso il meccanismo di *herd immunity* (Dawson A., 2007).

E, se così non fosse, ovvero se al rischio derivante dalla vaccinazione non corrispondesse un beneficio oggettivo diretto per il soggetto vaccinato e, in secondo luogo, anche un beneficio indiretto per la popolazione, la vaccinazione non potrebbe essere eticamente giustificata. Il beneficio diretto e il beneficio indiretto vanno, poi, bilanciati con i possibili rischi: va valutata, in altre parole, la pro-

porzionalità dell'intervento, in questo caso preventivo. Ed è proprio questo il punto che solleva la maggiore perplessità: il timore del possibile danno, anche permanente, che potrebbe derivare dall'uso di un vaccino.

Che la valutazione del rapporto rischi/benefici di un intervento preventivo non sia facile, è un dato di fatto. Si interviene, infatti, su un soggetto in genere sano, promettendo protezione contro l'eventuale contagio di una malattia (la prevenzione come "un non evento") e senza poter escludere la possibilità - per quanto remota - di un danno (Skrabanek P., 1990). Nel caso specifico di una vaccinazione, il confronto non va, però, fatto tra la somministrazione e la non somministrazione di un vaccino, bensì tra l'eventuale rischio del vaccino e il rischio di contrarre quella determinata malattia in sua assenza.

Gli elementi che possono aiutare nella quantificazione di questo rischio sono due: l'evidenza scientifica; l'evidenza epidemiologica. I vaccini - soprattutto quelli di ultima generazione - presentano, infatti, un buon profilo di sicurezza e tollerabilità. E, anche se non si può escludere del tutto una quota di effetti collaterali, tali risultati hanno portato a ridimensionare il rischio conseguente alle vaccinazioni se confrontato con il beneficio che se ne può trarre. Il dato epidemiologico registra, poi, che il numero dei decessi prevenuti dal ricorso alle vaccinazioni cresce regolarmente, men-



tre un numero elevato di persone muore proprio perché non è vaccinato. A quanto detto può fare da supporto anche il dato storico: malattie come il vaiolo, la poliomielite e il morbillo sono state, nel tempo, debellate grazie al ricorso alla vaccinazione di massa.

I vantaggi in termini di vita, salute e qualità di vita, e i possibili rischi delle vaccinazioni vanno fatti - poi - conoscere alla popolazione, perché possa avere tutti gli elementi per decidere prima di aderire alla proposta vaccinale. Infatti, anche se l'obbligo vaccinale ha permesso di raggiungere - negli anni - risultati non ottenibili in altro modo (Salmón D.A., 2006), l'obiettivo da perseguire dovrebbe essere quello della scelta consapevole. Non tanto perché la pratica medica è sempre più centrata, oggi, sul rispetto dell'autonomia e sulla ricerca del consenso informato, quanto piuttosto per il valore aggiunto che ha una scelta fortemente motivata. Le misure sanzionatorie per chi non si vaccina o non fa vaccinare i propri figli dovrebbero essere la estrema ratio, solo nel momento in cui tutte le altre strade (l'educazione; l'informazione sanitaria; etc.) intraprese con convinzione e dispiego di forze fossero fallite.

Ai fini di una decisione consapevole è necessario dare - innanzitutto - una chiara, esaustiva ed adeguata informazione sui vantaggi e sui rischi dell'immunizzazione preventiva in età adulta e in età pediatrica, tenendo presente che queste due età della vita non sono sovrapponibili. In età adulta, il soggetto da vaccinare decide, infatti, per se stesso; in età pediatrica, soprattutto quando non è ancora possibile rilevare neanche l'assenso del minore come avviene - invece - dall'età scolare in poi, coloro che decidono sono i genitori e, quindi, soggetti diversi da chi verrà vaccinato. Il criterio della scelta è, in questo caso, il miglior interesse del bambino e tutti gli elementi che concorrono a definirlo vanno tenuti in considerazione (Di Pietro M.L., 2015).

I genitori vengono, però, bombardati di frequente da informazioni distorte e allarmistiche: "Questo

pericolo [degli effetti collaterali, ndr] - scriveva già nel 1995 il Comitato Nazionale per la Bioetica - è stato talvolta ingigantito, fino a determinare uno stato abbastanza diffuso di sospetto e di rifiuto, specie nei confronti della vaccinazione della popolazione infantile; è invece minimo, soprattutto con i preparati più recenti, ed è ampiamente controbilanciato dal rischio concreto che, in assenza di una estesa protezione vaccinale, alcune malattie si diffondano nuovamente e colpiscano i non vaccinati con una frequenza ben più elevata di quella attuale" (Comitato Nazionale per la Bioetica, 1995).

Ed ancora, nella recente mozione del 2015, si legge: "A tale proposito non si può non stigmatizzare il diffondersi di falsità e pregiudizi, ad esempio quelli riguardanti l'esistenza di una presunta correlazione tra vaccinazioni e insorgere dell'autismo, ipotesi invece destituita di qualsiasi fondamento scientifico, come è stato nuovamente dimostrato in uno studio recente" (Comitato Nazionale per la Bioetica, 2015).

Bisogna, però, riconoscere che i timori della popolazione e, in modo particolare, dei genitori non trovano spesso nei medici una risposta adeguata. La diffidenza nei confronti di nuovi vaccini trova terreno fertile nell'esercizio di una medicina cosiddetta "difensiva", ovvero "quella medicina che si connota per scelte ispirate non già alla prestazione migliore in base alla necessità del paziente bensì per quelle che possono ridurre il contenzioso giudiziario. (Office of Technology Assessment, Defensive medicine and medical malpractice, 1994).

L'assenza di informazioni veritiere porta ad una rappresentazione deformata e ipertrofica del possibile rischio, con il conseguente rifiuto della pratica vaccinale. A questo si aggiunga che gli effetti positivi delle campagne vaccinali del passato hanno offuscato, se non addirittura, cancellato, dalla memoria (il dato storico) le conseguenze drammatiche di patologie un tempo diffuse e ricorrenti sì da far sottovalutare la gravità del danno

che viene scongiurato con il ricorso alle vaccinazioni. Il danno, che ne deriva, è importante non solo per chi non viene vaccinato, ma anche per quanti - non ancora in età per essere vaccinati - vengono esposti all'elevato rischio di essere contagiati e di sviluppare la malattia che si voleva prevenire con il vaccino stesso.

Al di là dell'obbligo: il richiamo alla doverosità morale

Una responsabilità grande, dunque, per quanti rifiutano la vaccinazione per se stessi o per i propri figli, correndo anche il rischio di esporre al contagio e alla malattia altre persone rese fragili e vulnerabili dall'età o dalle condizioni fisiche; una responsabilità ancora più grande per quanti si trovano a gestire la salute pubblica e sono venuti meno ai compiti che gli sono stati affidati. Analizziamo, innanzitutto, le responsabilità di chi viene invitato ad aderire per se stesso o per i propri figli ad una proposta vaccinale.

Premesso che, se l'obbligo di vaccinazione viene considerato un'invasione indebita della libertà decisionale del soggetto da vaccinare o dei genitori nel caso dei minori, eliminare l'obbligo delle vaccinazioni non significa, però, che non bisogna vaccinarsi. In una società matura e ispirata da valori solidaristici, i genitori per i bambini e i soggetti adulti per se stessi dovrebbero poter scegliere sì liberamente, ma anche - come già detto - responsabilmente (Di Pietro M.L., 2012). D'altra parte, libertà e responsabilità sono interconnesse: senza un'adeguata valutazione (*rem ponderare*) dei beni, che appaiono nell'orizzonte della coscienza personale, e senza la considerazione del dovere di rispondervi (*respondere*), l'esercizio della libertà diventa un'attività cieca e sterile. E' una responsabilità, che precede la richiesta di qualsiasi spiegazione e che è direttamente proporzionale al potere del soggetto che agisce.

Una scelta consapevole deve fare riferimento alla cosiddetta "etica della prima persona" o "etica

della virtù" (Vendemmiati A., 2008). Un esempio di etica della prima persona è l'etica aristotelica, il cui campo di ricerca è il ragionamento pratico che orienta e fa scegliere il soggetto agente.

Nell'etica nicomachea, l'uomo virtuoso "giudica rettamente ogni cosa, ed in ognuna a lui appare il vero [...] forse l'uomo di valore si distingue per il fatto che vede il vero in ogni cosa, in quanto ne è regola e misura". Con riferimento alla salute, l'etica si verrebbe a configurare - in primo luogo - come una sorta di "discussione" sui diversi stili di vita e sui diversi modi di vivere (vizi e virtù) e solo secondariamente sulle singole azioni, al fine di individuare quale sia la vita migliore da condurre e da desiderare. Interpellando dinamiche quali senso, fine, valori, progetti, ecc., l'etica della prima persona consente di rafforzare le motivazioni di una libera scelta.

L'approccio alla prevenzione e, nel caso specifico, alla vaccinazione, muove - invece - di solito da un'etica della "terza persona": la coscienza non ha il ruolo di portare a scegliere un comportamento virtuoso, quanto piuttosto di fare proprie norme che sono state dettate da altri. L'agire umano viene, così, governato da norme che prescindono dal soggetto; oggetto dell'indagine etica non è "come si deve vivere", ma solo se una certa azione risulti lecita o illecita all'osservazione di un giudice esterno (la "terza persona"). Tra le etiche della terza persona, vi sono l'etica utilitarista (Barreca G., 2005), per la quale la moralità equivale alla ricerca dell'utile e del massimo piacere, e l'etica discorsiva di impronta apeliiana o habermassiana, le cui norme si fondano sul consenso intersoggettivo (Apel K.O., 1973; Habermas J., 1983).

Che le politiche vaccinali siano, soprattutto, ispirate all'etica della terza persona risulta evidente dalle motivazioni addotte a suo sostegno. La prima motivazione fa propria la teoria della "riduzione del danno": una malattia trasmissibile può provocare danni anche non intenzionali ad altri; questo rischio può essere ridotto - qualora sia disponibile - dalla somministrazione dello specifico vaccino.



E, poiché vi è l'obbligo morale di non causare danno ad altri attraverso azioni o omissioni, vi è anche l'obbligo morale di ridurre il rischio di causare danno ad altri anche attraverso il ricorso alla vaccinazione. Si pensi, per fare un esempio, a quelle vaccinazioni che sono di vantaggio per il singolo e per la collettività (vaccinazione antipolio, antidifterica, antiepatite, etc.) o che sono di vantaggio soprattutto per la collettività (vaccinazione anti-rosolia, con cui si cerca di tutelare anche la salute dei soggetti non ancora nati). Chi obietta alla teoria della riduzione del danno fa - però - presente non solo che molti sono vittime inconsapevoli di una malattia e che non sono responsabili dell'eventuale danno ad altri, ma anche che vi sono malattie (ad esempio, il tetano) per le quali, se il soggetto non si vaccina, danneggia solo se stesso e non altri.

La seconda motivazione muove dal III imperativo categorico di Kant: "Agisci in modo che la tua volontà possa istituire una legge universale". Ciascuno dovrebbe contribuire al bene della comunità di cui fa parte anche attraverso il ricorso alle vaccinazioni, in modo da favorire anche l'immunizzazione del resto della popolazione. Chi obietta a questa motivazione rileva che la previsione di un obbligo morale è da considerare lesiva dell'autonomia del soggetto anche perché, qualora egli rifiutasse di partecipare ad un programma vaccinale, bisognerebbe prevedere sanzioni che ne limiterebbero ancor di più la libertà di scelta.

Se l'etica della terza persona si domanda "cosa devo fare?", l'etica della prima persona vuole rispondere all'interrogativo "che persona devo essere?". La responsabilità diviene da adeguamento ad una norma esterna, risposta ad una struttura interna: "che persona devo essere?": non più, dunque, responsabilità morale, bensì etica della responsabilità.

Si tratta - come insegna Hans Jonas - di quella responsabilità "dei padri verso i figli", che trova fondamento non tanto sulla reciprocità di una relazione adulta, quanto piuttosto sulla "dovero-

sità" del soggetto agente nei confronti di chi è in condizioni di maggiore fragilità (i "figli") e necessita pertanto di protezione (Jonas H., 1979). L'attenzione "dei padri verso i figli" è, proprio, l'archetipo dell'azione responsabile che non muove dall'ottemperanza di norme e principi, ma è radicato nella natura di ciascun essere umano. L'etica della responsabilità permette di rafforzare, così, le motivazioni alla base dell'adesione ad una proposta vaccinale e dovrebbe fare da supporto al passaggio dall'istituto dell'obbligo vaccinale alla libera scelta. Dato l'elevato valore medico-scientifico e sociale delle vaccinazioni, esse risulterebbero - per così dire - "moralmente doverose" (una responsabilità morale) nella realizzazione del bene più prezioso per sé e per la collettività, ossia la salute.

Parlare di responsabilità "dei padri verso i figli" non significa fare riferimento solo ai genitori, ma anche a quanti sono impegnati nel mondo della salute e che devono adoperarsi in modo che i soggetti decisionali (i maggiorenni per se stessi; i genitori per i propri figli) si trovino nelle migliori condizioni per poter scegliere. Una responsabilità, come già detto, ancora più grande: un professionista della salute "professa", dichiara alla persona - che gli si affida - le proprie conoscenze e competenze e promette aiuto. La responsabilità di chi ha e può mutuare la conoscenza è più grande di quella di chi si avvale della conoscenza, se non fosse altro che per il maggior "potere" che la conoscenza dà.

Se non si vuole che il passaggio dall'istituto dell'obbligo a quello di un'adesione libera ma responsabile, porti ad una pericolosa disincentivazione alla pratica vaccinale, è necessario predisporre un sistema di educazione, informazione e formazione. E, non solo. Perché una scelta libera e responsabile possa essere esercitata, devono essere create le condizioni adeguate. In altre parole, tutti i vaccini previsti nel Calendario Vaccinale vanno offerti in modo omogeneo e gratuito su tutto il territorio nazionale, anche al fine di non creare situazioni di

mancata vaccinazione “non intenzionale”, ovvero dovute alla non disponibilità.

Ed anche un vaccino, che non rientrasse nel novero dei vaccini “raccomandati” e non fosse quindi gratuito perché considerato non costo/efficace su larga scala o perché un Paese non ha sufficienti risorse per poter garantire quella vaccinazione a tutti, va portato - comunque - alla conoscenza dei genitori o degli adulti, perché possano avere tutti gli elementi per poter scegliere. Si corre, certamente, il rischio di discriminare quanti non possono permettersi l’acquisto del vaccino, relegando di fatto i maggiorenti o i bambini provenienti da famiglie a basso reddito in una condizione di svantaggio. Per questo motivo, prima di escludere dall’offerta gratuita un vaccino solo perché non è costo/efficace, bisognerebbe riflettere attentamente se quella spesa necessaria non possa essere coperta comunque con una diversa allocazione delle risorse sanitarie. Anche grazie al ricorso ai vaccini, che presentano - come è noto - un bilancio costi/benefici positivo se si confrontano i costi relativi a queste pratiche con i costi diretti sanitari (assistenza sanitaria; trattamenti farmacologici; eventuale ricovero ospedaliero) e non sanitari (sofferenza; dolore; dipendenza) e indiretti (perdita di giornate lavorative o di scuola) nel caso che insorga la corrispondente malattia.

La responsabilità dei padri verso i figli lascia così il passo alla responsabilità dei governanti verso il proprio popolo. La cura della “cosa pubblica” da parte di chi governa deve essere informata alla responsabilità nei confronti di ciascun membro della società (i “figli”), dal momento che c’è stata da parte di chi governa (i “padri”) un’assunzione spontanea dell’interesse collettivo.

I passi da compiere

Avere come obiettivo la realizzazione del bene “salute” per il singolo e per la comunità richiede di mettere in atto alcuni interventi, senza i quali il passaggio dall’istituto dell’obbligo alla doverosità

morale non sarebbe possibile.

L’informazione. Le autorità e gli operatori sanitari hanno la responsabilità di dare alla popolazione un’informazione scientifica, vera, adeguata ed esaustiva sui rischi e sui benefici dell’immunizzazione preventiva, e di rispondere prontamente nei casi di disinformazione soprattutto quando questo può provocare allarme sociale (Diekema S.D., 2012). Nell’approntare campagne informative, bisogna tenere presente quanto si sia modificata oggi la rete informativa: la velocità della comunicazione, la convinzione che esistano più verità, la presunzione di poter comprendere ed elaborare da soli qualsiasi tipo di informazione, pongono davanti alla grande sfida di trovare nuove modalità di comunicazione che siano efficaci e - soprattutto - credibili.

La formazione del personale sanitario: i professionisti della salute sono il migliore strumento per comunicare informazioni sulla salute. La preoccupante riduzione della copertura vaccinale nel nostro Paese mette in evidenza, tra l’altro, il limite insito nell’informazione di massa. E’ solo nel dialogo con il soggetto da vaccinare o con i genitori - nel caso di minori - che i medici possono scambiare opinioni, scoprire quali sono i rischi percepiti dei vaccini e cercare di elaborare le paure. Lo scopo non deve essere quello di convincere, quanto piuttosto di rimuovere tutti quegli ostacoli che rendono difficile una scelta veramente libera e responsabile. Per fare questo è necessario informare anche il personale sanitario e inserire nei curricula dei corsi di laurea dell’area sanitaria incontri specifici sulla prevenzione vaccinale. A tale scopo sarebbe di grande utilità coinvolgere altre figure professionali oltre i medici (ad esempio, gli infermieri e le ostetriche), sia perché le attività di prevenzione sono esplicitamente previste dai loro codici deontologici, sia perché possono avere un ruolo di importante mediazione tra il medico e il soggetto da vaccinare o i genitori nel caso del mi-



nore.

Si pensi, per fare un esempio, al ruolo degli infermieri nel presentare e discutere il modulo informativo ai fini del consenso ai genitori prima della visita con il pediatra, o alla possibilità che l'ostetrica di comunità spieghi alla donna già durante la gravidanza l'importanza degli appuntamenti previsti dal calendario vaccinale. Intercettare il momento in cui cominciano a svilupparsi atteggiamenti e credenze sui vaccini potrebbe essere di grande utilità: si può cominciare a parlare e a sciogliere i nodi dei dubbi quando ancora non c'è l'urgenza di una adesione alla proposta vaccinale.

L'eliminazione di barriere economiche. L'attuale crisi economica e la razionalizzazione della spesa sanitaria orientano sempre più verso un'ottica di contenimento della patologia piuttosto che verso un'ottica di investimento nell'azione preventiva, con il risultato che le vaccinazioni vengono prese in considerazione solo se generatrici di risparmio a breve termine. Eppure, favorire il passaggio da una sanità d'attesa (passiva) ad una sanità d'iniziativa (attiva) sarebbe ottimale in una visione diacronica, ovvero proiettata nel futuro. Infatti, se la salute della popolazione è un fattore che contribuisce alla crescita sociale ed economica del Paese, i programmi di immunizzazione della popolazione nella prima e seconda infanzia e in adolescenza e dei soggetti adulti o anziani potrebbero essere considerati - rispettivamente - investimenti a lungo, medio e breve termine. Il "I Report. Prevenzione vaccinale", preparato dall'Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane e pubblicato nel 2015, ha messo - invece - in evidenza che l'eterogeneità nelle coperture vaccinali nelle diverse regioni italiane non è solo conseguenza dell'adesione da parte della popolazione, ma anche della loro offerta. Si crea, così, una grave situazione di disuguaglianza a livello nazionale o per grandi aree regionali.

E, se - da una parte - è necessario sensibilizzare i decisori sulla necessità di agire secondo giustizia,

assicurando a ciascuno quanto ha bisogno per il raggiungimento della migliore condizione di salute ed eliminando condizioni di trattamento non equo, dall'altra non si può fare a meno di rendere la popolazione più sicura delle proprie scelte e meno "sospettosa" nei confronti delle strategie preventive. Questo richiede anche il massimo della trasparenza da parte delle case farmaceutiche che producono i vaccini e da parte di chi imposta le campagne vaccinali.

Le responsabilità di chi si occupa del bene comune. La decisione di introdurre nuovi vaccini deve essere sempre sostenuta da rigorose prove scientifiche della loro efficacia e sicurezza, avendo anche a disposizione dati di follow-up. La preparazione di un adeguato sistema di sorveglianza consente, poi, il controllo della diffusione delle malattie infettive e il monitoraggio degli effetti secondari dell'immunizzazione vaccinale (Levin O.S., 2011). La conoscenza delle dinamiche, che ruotano attorno al sistema vaccinale, delle preoccupazioni della popolazione e delle ragioni che portano al rifiuto della vaccinazione, è - inoltre - fondamentale per dare risposte e ristabilire fiducia nel sistema sanitario. La fiducia: è proprio l'antidoto alla oramai diffusa diffidenza. Dimostrare che non vi sono altri interessi diversi da quello della salute della popolazione è il primo importante passo.

E se persiste il rifiuto vaccinale?

Se pur sia auspicabile il passaggio dall'obbligo e dall'imposizione alla libertà alla persuasione, è anche vero che il persistente rifiuto delle vaccinazioni fa temere il delinearsi di pericolosi scenari per il singolo e per la collettività. *Vaccine Hesitancy*, esitazione vaccinale nella traduzione italiana. Il termine "esitazione", con i suoi sinonimi *indecisione e incertezza*, sembra - però - non descrivere in modo completo l'atteggiamento di opposizione, se non addirittura di irrazionale rifiuto

(*Vaccine refusal*) nei confronti delle vaccinazioni. Le conseguenze di tale situazione si stanno delineando in modo più evidente nella popolazione pediatrica e ci si sta chiedendo quali azioni mettere eventualmente in atto.

Le soluzioni proposte sono due: 1. il rifiuto delle cure al bambino non vaccinato; 2. l'imposizione ai genitori di vaccinare il figlio.

La prima soluzione prevede il rifiuto da parte del pediatra di continuare a prendersi cura del bambino, qualora i genitori non accettino di vaccinarlo (Opel D.J., 2013). La motivazione principale è che la presenza del bambino non vaccinato rappresenta un rischio per gli altri bambini, che frequentano lo stesso ambulatorio pediatrico e che non sono stati vaccinati o perché ancora troppo piccoli rispetto alle indicazioni del calendario vaccinale o a causa di specifiche controindicazioni mediche.

Premesso che l'ambulatorio del pediatra non è l'unico ambiente in cui il bambino non vaccinato viene a contatto con altri bambini, opporre ad un rifiuto (della vaccinazione) un altro rifiuto (di prendersi cura del bambino) non è eticamente giustificabile (Diekema D.S., 2013): chi ne paga le conseguenze è proprio il bambino, reso vulnerabile dall'età e dalla sottrazione di cure, ed esposto ad una condizione ingiusta. Il rifiuto del pediatra di prestare cure ad un bambino non vaccinato sarebbe una forma di grave negligenza e di assenza di responsabilità. Il medico è il garante della tutela del diritto alla vita e alla salute del bambino e non deve arrendersi davanti al rifiuto dei genitori se ritiene che questo sarà di danno al loro figlio e, indirettamente, ad altri bambini. Sarebbe, quindi, auspicabile che il pediatra continui ad occuparsi del bambino, utilizzando ogni strategia che possa fare cambiare - nel tempo - idea sulla vaccinazione ai suoi genitori (Halperin B., 2007). Deve cercare di far comprendere loro che la vaccinazione non è una semplice opzione e che la scelta non è tra vaccinare e non vaccinare, ma tra vaccinare e contrarre la malattia che si poteva

prevenire con il vaccino.

La seconda soluzione muove dall'analisi degli interessi in giuoco: per il bambino, la vita e la salute; per i genitori, l'esercizio dell'autonomia nelle scelte che riguardano il figlio; per il medico, ridurre il numero dei bambini non vaccinati nella propria pratica clinica; per la comunità, minimizzare il peso di malattie che possono essere prevenute con la vaccinazione (Schwartz J.L., 2013). L'interesse prevalente è, senza dubbio, la vita e la salute del bambino: vi possono, allora, essere situazioni in cui - anche in regime di vaccinazioni liberalizzate - l'imposizione ai genitori di vaccinare un bambino è eticamente giustificata. Ad esempio, se la vaccinazione fosse necessaria per salvaguardare la salute del bambino in caso di epidemia o, con ragioni ancora più evidenti, se la vaccinazione avesse un immediato significato terapeutico (è il caso della antirabbica). Si tratta di situazioni limite in cui si agisce nell'immediato miglior interesse del bambino, ma che - come già detto - devono rappresentare l'estrema ratio. D'altra parte, è vero che si presume che i genitori siano in grado di capire quali sono i bisogni e gli interessi del proprio figlio e gli si consente, quindi, di decidere, ma tale diritto non è illimitato soprattutto se non rispetta il benessere del figlio e mette a rischio la sua vita (McDougall R.J., 2014).

La regola delle tre "R"

È, senz'altro, difficile trovare una soluzione ad un problema così complesso, come si evidenzia anche dall'ampia letteratura in materia. Premesso che nessuna soluzione proposta deve penalizzare, nel caso della vaccinazione pediatrica il bambino (rifiuto delle cure da parte del pediatra; vietare l'accesso ad attività sociali, etc.), potrebbe essere utile seguire la regola delle tre "R": Ricordare; Ripensare; Ricostruire.

Ricordare. Quanti conoscono la storia della poliomielite in Italia, prima dell'inizio della vaccina-



zione di massa a partire dal 1964? Solo nel 1958, in Italia, furono notificati oltre ottomila casi; l'ultimo caso è stato notificato nel 1982. Quanti conoscono gli esiti di quella "paralisi infantile" che ha riguardato migliaia di bambini, deceduti o comunque paralizzati anche in modo gravissimo? Quanti sanno cosa sia un polmone d'acciaio? Ricordare il passato potrebbe aiutare a fare scelte ben ponderate nel presente e a non abbassare mai la soglia di guardia nei confronti delle malattie trasmissibili.

Ripensare. La comunicazione in sanità pubblica sta alla comunicazione nell'attività clinica, come il *prêt-à-porter* sta ad un abito su misura. In altre parole, mentre l'attività clinica è focalizzata sul paziente che si rivolge al medico in presenza di un bisogno specifico e le informazioni vengono date all'interno di un processo comunicativo personalizzato, i programmi di sanità pubblica non rispondono ad una richiesta da parte del "paziente" (l'assenza di sintomi renderebbe ridondante questa definizione) e hanno come target la popolazione più che il singolo individuo, che viene raggiunto con modalità che sono proprie della comunicazione di massa. Dal momento che un messaggio racchiude in sé un significato denotativo (cioè che le parole esprimono in quanto tali) e un significato cognitivo (il mondo di emozioni che le parole stesse possono evocare), è difficile prevedere come potrebbe essere decodificato da un soggetto piuttosto che da un altro. La difficoltà di far passare il messaggio sulla centralità della prevenzione vaccinale potrebbe, allora, essere conseguenza non tanto del contenuto del messaggio, ma dell'*ethos* (del luogo, del contesto) in cui avviene la comunicazione (Simone B., 2012). Se si riuscisse a ripensare la comunicazione e a riportare l'informazione all'interno della relazione medico-paziente, si potrebbe realizzare anche in ambito

preventivo quanto previsto dal Codice deontologico della FNOMCeO: "Il medico adegua la comunicazione alla capacità di comprensione della persona assistita, o del suo rappresentante legale, al fine di promuoverne la massima partecipazione alle scelte, e la pratica in ambiente idoneo a garantire la necessaria riservatezza [...] Il medico, nel fornire alla persona assistita le informazioni che riguardano il suo caso clinico, adotta sempre un approccio prudente che tenga conto anche della sensibilità e della reattività emotiva del suo interlocutore [...]" (FNOMCeO, 2014).

Ricostruire. Come si legge in un articolo di Bester, un elemento importante per aumentare l'adesione alle prevenzione vaccinale è ricostruire il rapporto di fiducia tra operatore sanitario e soggetto da vaccinare o i genitori in caso di minori (Bester J.C., 2015). La mancanza di fiducia nei medici, nel sistema sanitario, nelle organizzazioni di sanità pubblica, sembra essere una ragione importante del rifiuto delle vaccinazioni (Kata A., 2010). D'altra parte, quanti si fidano oggi del proprio medico allo stesso modo di Alessandro con il medico Filippo, come dal racconto di Quinto Curzio Rufo nelle Storie di Alessandro Magno: "Bibere perseverem, ut si venenum datum fuerit, ne inmerito quidem, quidquid acciderit, evenisse videatur? damnem medici fidem? in tabernaculo ergo me opprimi patiar? At satius est alieno me mori scelere, quam metu nostro"? E - continua Bester -, se non si ristabilisce questa condizione di fiducia, che potrebbe essere ulteriormente erosa da interventi coercitivi, anche gli interventi educativi saranno fallimentari. Ricostruire relazioni improntate alla fiducia, essere capaci di comunicazione, ascoltare i dubbi e le difficoltà dell'altro, potrebbe non essere la soluzione, ma sarebbe - senz'altro - un ottimo punto di partenza.

Bibliografia

- Apel KO. Das Apriori der Kommunikationsgemeinschaft und die Grundlagen der Ethik. In Id. *Transformation der Philosophie*, Frankfurt am Main: Suhrkamp, 1973.
- Barreca, G. *L'utilitarismo*, Milano: Cuem, 2005.
- Bester JC. Vaccine Refusal and Trust: The Trouble With Coercion and Education and Suggestions for a Cure. *J Bioeth Inq.* 2015 Dec;12(4):555-559.
- Simone B, Carrillo-Santistevé P, Lopalco PL. Healthcare workers role in keeping MMR vaccination uptake high in Europe: a review of evidence. *Euro Surveill.* 2012 Jun 28;17(26). pii: 20206.
- Comitato Nazionale per la Bioetica. *Le vaccinazioni*, Presidenza del Consiglio dei Ministri- Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Roma 1995, p. 7.
- Comitato Nazionale per la Bioetica. *L'importanza delle vaccinazioni*. Mozione del 24 aprile 2015. Disponibile a: http://presidenza.governo.it/bioetica/mozioni/mozione_vaccinazioni.pdf. Ultimo accesso: 18 febbraio 2016.
- Dawson, A. Herd protection as a public good: vaccination and our obligation to other. In Dawson, A. - Verweij, M. *Ethics, prevention and public health*, Oxford: Clarendon Press, 2007, 160-17.
- Diekema SD. Improving childhood vaccination rates. *NEJM* 2012; 366: 391-393.
- Diekema DS. Provider dismissal of vaccine-hesitant families: misguided policy that fails to benefit children. *Hum Vaccin Immunother.* 2013; 9 (12): 2661-2662.
- Di Pietro ML, Refolo P, Gonzalez-Melado FJ, *About responsibility of vaccination (in spagnolo)*, *Cuad. Bioét* 2012; XXIII (2): 325-336.
- Di Pietro M, Faggioni MP. *Bioetica e infanzia. Dalla teoria alla prassi*. Bologna: EDB, 2015: 61-67.
- FNOMCeO, *Codice di Deontologia Medica*, 18 luglio 2014, art. 33. Disponibile a: file:///C:/Users/143569/Downloads/Codice_di_Deontologia_Medica_2014.pdf. Ultimo accesso: 19 febbraio 2016.
- Habermas J. *Moralbewußtsein und kommunikatives Handeln*, Frankfurt am Main: Suhrkamp, 1983.
- Halperin B, Melnychuk R, Downie J, et al. When is permissible to dismiss a family who refuses vaccines? Legal, ethical and public health perspectives, *Paediatr Child Health* 2007; 12 (10): 843-845.
- Hodges FM, Svoboda JS, Van Howe, Prophylactic interventions on children: balancing human rights with public health. *J Med Ethics* 2002; 28: 10-16.
- Kata A. A postmodern Pandora's box: anti-vaccination misinformation on the Internet. *Vaccine.* 2010 Feb 17; 28(7):1709-1716.
- Levin OS, Bloom DE, Cherian T. et al., The future of immunisation policy, implementation, and financing. *Lancet* 2011; 378: 439-448.
- McDougall RJ, Notini L. Overriding parents' medical decisions for their children: a systematic review of normative literature. *J Med Ethics.* 2014 Jul;40(7):448-452.
- Office of Technology Assessment, *Defensive medicine and medical malpractice*, Washington, D.C., US Congress, July 1994. Publication OTA-H-602.
- Opel DJ, Feemster KA, Omer SB, et al. A 6-Month-Old With Vaccine-Hesitant Parents. *Pediatrics* 2013; 133(3): 326-330.
- Schwartz JL. "Model" patients and the consequences of provider responses to vaccine hesitancy *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2013;9(12):2663-5. doi: 10.4161/hv.26371.
- Sgreccia E. Human person and personalism, *Cuad Bioet.* 2013; 24(80):115-123.
- Skrabanek, P. «Why is preventive medicine exempted from ethical constraints?». *J Med Ethics* 1990; 16: 187-190.
- Vendemmiati A. *In prima persona. Lineamenti di etica generale*, Roma: Urbaniana University Press, 2008.

SUMMARY

The ethical assessment of the use of a vaccine moves, as with any medical procedure, from the analysis of two aspects: the risk/benefit ratio and the respect of the autonomy of the person who would be vaccinated and should previously give consent. Referring to a person-centred ethic, the criteria for the analysis are: defence of physical life, health promotion, improving quality of life and respect for the free and responsible choice of the patient. Scientific evidence, acquired through large clinical trials and post-marketing studies, has shown that vaccinations have both a direct benefit by immunizing the individual against a certain disease and an indirect benefit, deriving from the state of general immunization of the population through the mechanism of *herd immunity*.

That the evaluation of the benefit/risk ratio of a preventive intervention is not easy is a well known fact. There are two elements that can help in the quantification of the risk: the scientific evidence and the epidemiological evidence.

For the purposes of a free and conscious decision it is necessary to first of all offer clear, comprehensive and adequate information regarding the benefits and risks of preventive immunization both in the case of adults and of children, bearing in mind that these two stages of life can not be considered equivalent. Furthermore, an informed and free decision has to refer to the so-called "ethics of the first person" or "ethics of virtue".

On the other side, that vaccination policies are often inspired by the "ethics of the third person" is evident from the motivations given to support them.

Having as an objective the obtainment of health for the individual and for the community it is necessary to implement certain measures without which the passage from the condition of obligation to that of moral duty would not be possible.

Although it is desirable to pass from a situation of obligation and imposition to that of freedom and persuasion, it is also true that a persistent refusal towards vaccinations does give reason to fear the creation of dangerous scenarios both for the individual and for the community.

Since it is important to underline that no solution should ever be penalizing towards a child in the case of the refusal of a paediatric vaccination (e.g. denial of care by part of the paediatrician; prohibition to access social activities, etc.) a possible solution could be to follow the Rule of the three "R"s: *Remember; Reconsider; Rebuild*.



7. Il valore economico e sociale della vaccinazione e della prevenzione

Gli obiettivi per la Prevenzione delle malattie suscettibili di vaccinazione sono indicati dal Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012 nel quale erano stati integrati da fondamentali interventi che riguardavano nello specifico: il mantenimento delle coperture vaccinali nei confronti delle malattie per le quali è posto l'obiettivo dell'eliminazione o del significativo contenimento, il miglioramento delle coperture vaccinali nei soggetti ad alto rischio, la definizione di strategie vaccinali per i nuovi vaccini, l'informatizzazione delle anagrafi vaccinali, il potenziamento della sorveglianza epidemiologica e del monitoraggio delle coperture vaccinali, l'implementazione della sorveglianza laboratoristica per la tipizzazione degli agenti causali di malattie prevenibili, la realizzazione di iniziative di informazione e comunicazione.

Il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 ha ripreso ed ampliato tali obiettivi allo scopo di ridurre la frequenza di infezioni/malattie infettive prioritarie. Infatti se l'aumento dell'aspettativa di vita registrata nel corso del ventesimo secolo è largamente ascrivibile alla riduzione della mortalità correlata alle malattie infettive, esse rappresentano, ancora oggi, a livello globale, una delle principali cause di malattia, disabilità e morte e continuano a rappresentare un problema nel nostro Paese. È necessario, pertanto, mantenere elevato l'impegno sulla loro prevenzione, per diverse ragioni, prima

fra tutte il potenziale epidemico di alcuni agenti infettivi; nessun Paese infatti, seppure socialmente ed economicamente evoluto, si può considerare al sicuro dal rischio di emergenza e/o riemergenza di malattie infettive, anche eliminate o al momento sotto controllo. Va inoltre considerata la criticità legata alle problematiche sociali, alla crescita della povertà e ai fenomeni migratori. L'identificazione precoce dei casi di malattia infettiva è fondamentale sia per ridurre il rischio di complicanze, esiti e postumi, sia per l'attuazione di opportuni interventi di contenimento. Alcune malattie infettive sono passibili di controllo, eliminazione ed eradicazione attraverso il raggiungimento di elevate coperture vaccinali; le vaccinazioni sono, tuttavia, vittime della loro stessa efficacia in quanto si è ridotta nel tempo, sia nella popolazione generale sia negli operatori sanitari, la percezione della minaccia rappresentata dalle malattie infettive vaccino-prevenibili e, di conseguenza, anche la comprensione dell'importanza e dell'opportunità dell'intervento stesso.

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 costituisce il documento di riferimento ove si riconosce, come priorità di Sanità Pubblica, la riduzione o l'eliminazione del carico delle malattie infettive prevenibili da vaccino, attraverso l'individuazione di strategie efficaci e omogenee da implementare sull'intero territorio nazionale. Il Piano si prospetta, inoltre, come



guida alla pianificazione delle strategie di Sanità Pubblica per la promozione della salute. Il PNPV definisce, in particolare, gli obiettivi vaccinali specifici da raggiungere nella popolazione generale e nei gruppi a rischio, obiettivi che costituiscono impegno prioritario per tutte le Regioni e le PPAA, diritto esigibile per tutti i cittadini, e che verranno verificati annualmente nell'ambito del monitoraggio dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019, oltre ad accrescere l'offerta attiva e gratuita dei vaccini, dedica particolare attenzione agli aspetti sociali ed economici delle vaccinazioni considerando l'importanza di un'efficace comunicazione e condivisione degli interventi da intraprendere.

Non garantire le risorse necessarie per l'attuazione delle "corrette" misure di prevenzione può determinare una crescita della spesa sanitaria e sociale accompagnata da un peggioramento dello stato di salute dei cittadini. Alcune organizzazioni internazionali (*World Health Organization*, OCSE e UE) hanno sottolineato come l'investimento ben indirizzato a promuovere la salute e a prevenire le malattie sia uno degli strumenti più costo-efficaci per stimolare la crescita dei PIL (riduzione dei costi indiretti) e quindi influire positivamente sul progresso sociale ed economico di una nazione.

Le campagne vaccinali - considerate tra i più efficaci interventi in campo medico - sono state, infatti, recentemente analizzate non solo per l'efficacia sui singoli individui ma anche per le potenzialità di interventi *cost-saving* e, più spesso, costo-efficaci (Rapporto prevenzione, 2013). Ancora, corrette campagne vaccinali che garantiscono la giusta copertura della popolazione coinvolta comportano anche un miglioramento sostanziale dell'efficienza (economica) del Sistema sanitario (Mennini F.S., 2012).

Non è sufficiente, però, teorizzare i concetti enunciati sopra, ma è necessario supportare questi concetti mediante un approccio metodologico

consolidato, quale l'*Health Technology Assessment* (HTA), che possa permettere ai *policy makers* di avere a disposizione delle evidenze utili per decidere la migliore allocazione delle risorse.

Ogni anno aumenta la consapevolezza che l'HTA sia l'approccio più corretto e trasparente per supportare i responsabili delle politiche sanitarie nelle decisioni in ambito sanitario. Tale approccio risulta ancora più importante e necessario per il settore della Sanità Pubblica. Infatti, nell'ambito della prevenzione, ad esempio quella vaccinale, i *policy makers* si trovano a dover decidere se adottare un intervento sanitario rivolto alle persone sane a scapito di interventi terapeutici rivolti alle persone malate.

Proprio perché gli interventi di prevenzione sono rivolti a persone sane, spesso non si percepisce il beneficio prodotto (assenza di malattia, riduzione del carico sanitario e diminuzione dei costi diretti e indiretti correlati alla malattia) e sono visti, al pari degli altri interventi sanitari, solo come costi e non come investimenti che generano benefici, economici e finanziari, a breve e lungo termine. Tale criticità risulta ancora più evidente nell'attuale periodo di *spending review* in Italia.

La graduale scomparsa delle gravi patologie, dovuta in gran parte ad un efficace intervento vaccinale, fa sì che il rischio del vaccino venga percepito come molto elevato a fronte del rischio di contrarre una patologia spesso, anche erroneamente, valutata come scomparsa. Manca nell'opinione pubblica la visione sociale della vaccinazione ed è difficile far comprendere l'importanza della protezione non solo a livello individuale, ma anche come tutela della collettività e di coloro che non possono essere direttamente protetti.

Eppure, nonostante i risultati che scaturiscono dagli studi recentemente pubblicati sembrano proprio non lasciare spazio ai dubbi che "alcuni" avanzano circa il vantaggio economico e sociale degli interventi di prevenzione e in particolare dei vaccini, continua ad essere complicato informare correttamente tanto i decisori quanto i cittadini

in merito ai benefici sanitari, sociali ed economici della prevenzione e dei vaccini in particolare.

Sicuramente l'influenza rappresenta un caso paradigmatico della situazione sopra descritta. Infatti, da studi recentemente pubblicati emerge con nettezza tanto il beneficio in termini sanitari quanto economici e finanziari. A livello sociale, vaccinarsi contro l'influenza è un potente mezzo per proteggere dall'infezione chi è a particolare rischio per patologie preesistenti o deficit immunitari.

Uno studio del 2010 (Cicchetti A., 2010) ha evidenziato come il costo complessivo per l'influenza, tra spese del SSN, dell'INPS, delle aziende e delle famiglie (costi diretti ed indiretti), è per il sistema-Paese pari a circa 2,86 miliardi di euro. Dallo studio emerge che vaccinando tutta la popolazione di età superiore a 18 anni, i costi complessivi si ridurrebbero a 1,56 miliardi generando dunque una riduzione netta di costi pari a 1,3 miliardi.

Ancora, lo stesso studio ha dimostrato come le risorse così ottenute, almeno per quelle di pertinenza del comparto pubblico, potrebbero essere liberate ed investite per garantire la fornitura di prestazioni ultraspecialistiche in casi di elevato rischio (diagnostica, pronto soccorso, rianimazione, chirurgia, ecc.).

Con riferimento all'Epatite B è interessante analizzare i risultati scaturiti da un recente studio relativo all'impatto clinico ed economico (Boccalini S., 2013). Da questo studio emerge come la vaccinazione universale di bambini e adolescenti contro l'epatite B durante i 20 anni della sua applicazione ha permesso di evitare 127.000 infezioni, 14.600 casi di epatite acuta, 4.100 casi di epatite cronica, 70 cirrosi compensate, 5 cirrosi scompensate, 64 epatocarcinomi primitivi e 17 trapianti di fegato. Sempre nello stesso periodo oggetto dell'analisi, 1991-2010, questa vaccinazione ha permesso un risparmio di 81 milioni di Euro. Effettuando, poi, una proiezione al 2059 si potrebbero ottenere risparmi complessivi per il SSN e per la Società nel suo complesso pari circa 1 miliardo di Euro.

Inoltre l'adozione della vaccinazione precoce nei bambini figli di madri portatrici del virus, oltre alla protezione individuale, permette di evitare di incrementare il pool di soggetti portatori che possono contribuire al mantenimento di una soglia elevata di infezioni.

Per quanto attiene ai bambini con età inferiore ai 5 anni il vaccino anti-Rotavirus rappresenta un altro importante esempio di intervento efficace a livello sociale ed economico e il nuovo PNPV ne prevede l'offerta universale. A sostegno dell'evidente correlazione tra i costi della malattia e la mancata vaccinazione, vi sono i dati emersi nel recente studio di HTA sul vaccino anti-Rotavirus (Favaretti C., 2014), secondo il quale i costi totali diretti (calcolati su una popolazione di bambini pari o inferiore a 5 anni), ammontano a circa 32 milioni di Euro. Accanto ad un elevato numero di casi evitati infatti, lo studio, attraverso un'analisi di costo-efficacia (vaccinazione con Rotarix® Vs non vaccinazione), ha stimato un ammontare totale di risparmio pari a circa 8 milioni di Euro, corrispondente ad una riduzione del 16% dei costi (costi stimati senza vaccinazione: 48 milioni di Euro Vs costi stimati con vaccinazione: €40 milioni di Euro). A livello sociale, alla riduzione dei costi indiretti si somma un importante effetto contenitivo sul livello di stress dei genitori con ripercussioni positive sulla qualità della vita. Inoltre la vaccinazione anti-Rotavirus determina un'immunità di gregge, che va oltre l'effetto diretto sui vaccinati, estendendo l'efficacia nella popolazione. Per quanto attiene la popolazione anziana di sicuro interesse è la vaccinazione anti-pneumococcica. Anche in questo caso un recente studio (Mennini F.S.a, 2015) ha dimostrato la validità, tanto dal punto di vista epidemiologico che economico di questo intervento di prevenzione. Si stima, nello specifico, che il costo delle conseguenze negative dell'infezione pneumococcica ammonti a 120 milioni di euro in 5 anni per la popolazione anziana in assenza della vaccinazione (spesa sostenuta per anziani vaccinabili a tassi di



copertura attuali).

La vaccinazione anti-pneumococcica negli anziani (ipotesi tasso di copertura 5% negli ultra 65enni e 2% nei 50-64enni) consente di evitare oltre 5000 casi di NBPP (*Non-Bacteremic Pneumococcal Pneumonia*), più di 2500 casi di IPD (*Invasive Pneumococcal Disease*) e rispettivamente circa 3200 e 3300 di casi di *Meningitis Sequelae* e *Pneumococcal Sequelae* a 5 anni. Dal punto di vista strettamente economico lo studio dimostra che la vaccinazione anti-pneumococco, considerando tassi copertura minimi (5% negli ultra 65enni e 2% dei 50-64enni - stime su coperture attuali) consentirebbe un risparmio in termini di costi diretti di oltre 75 milioni di euro in 4 anni per eventi correlati allo pneumococco. Aumentando i tassi di copertura la spesa potrebbe raggiungere livelli di riduzione di costi diretti sanitari (non considerando la spesa per vaccino) ancora più elevati. Un ultimo esempio, molto attuale, fa riferimento all'HPV. Due studi (Favato G., 2012; La Torre G., 2010) hanno valutato l'impatto delle attuali politiche vaccinali anti-HPV sulla salute delle donne italiane. Il modello di simulazione ha dimostrato che, ai tassi di copertura vaccinale sperimentati dalla coorte di donne vaccinate nel 2012 in Italia, la prevenzione primaria può ridurre di circa il 44% il numero dei condilomi, del 40% gli eventi pre-cancerosi e di oltre il 50% il numero di casi di tumore maligno della cervice uterina e delle morti ad esso correlate. Tutto questo, a supporto di una strategia di prevenzione che si è dimostrata altamente costo-efficace nella prospettiva del SSN. La vaccinazione permetterebbe di passare dagli attuali 3.000 casi di tumore della cervice uterina a non più di 1.400 casi annui permettendo non solo di migliorare le condizioni di salute e di sopravvivenza delle donne, ma riducendo la spesa sanitaria di oltre € 38 milioni (applicando un costo medio per caso pari a € 24.286). Estendendo gli effetti alle condizioni pre-cancerose analizzate (CIN 1 e CIN 2/3), gli eventi/anno si ridurrebbero dagli attuali 28.000 casi a poco meno di 16.400 casi per

anno con una riduzione dei costi diretti sanitari (costo trattamento e cura da parte del SSN) che supererebbe i 10 milioni di euro. Infine, includendo nel computo finale anche i condilomi che la vaccinazione quadrivalente consentirebbe di evitare, i risparmi potenziali salirebbero di altri 18 milioni di euro (da 62.000 condilomi anno a 35.000). Complessivamente, quindi, la strategia vaccinale adottata attualmente in Italia, a regime, dovrebbe consentire di evitare oltre 40.000 casi di patologie HPV-correlate garantendo una riduzione dei costi per il trattamento e la cura di queste patologie di oltre 67 milioni di euro (pari a circa il 23% della spesa annua per l'intera prevenzione umana).

Un ulteriore recente studio sempre riferito all'HPV (Haeussler K., 2015) ha effettuato una valutazione economica concentrandosi sui maschi. Lo studio prende le mosse dal dato di spesa complessiva così come scaturito da uno studio precedente (Baio G., 2012) dove si evidenziava che la spesa complessiva delle patologie HPV-correlate sostenuta dal SSN ammonta a circa € 528 milioni. Di questi, circa il 40% sono attribuibili a patologie nell'uomo (€ 211 milioni). Il modello dello studio del 2015 stima una riduzione degli eventi HPV sul maschio grazie ad una vaccinazione universale pari al 64% degli eventi HPV-correlati nei maschi. Considerando che 211 milioni di euro vengono spesi per patologie HPV nell'uomo, di cui il 64% prevenibile dalla vaccinazione, si potrebbe pervenire, grazie alla vaccinazione universale, ad un risparmio complessivo di 71 milioni di euro l'anno (Audisio R.A., 2015). Vaccinare gli adolescenti maschi potrebbe anche portare ad un incremento delle coperture, come è stato dimostrato in altre occasioni quando, come è avvenuto per la protezione contro la rosolia, è stata introdotta un'offerta per entrambi i sessi.

Non vaccinare contro una malattia prevenibile rappresenta, a fronte di un limitato risparmio legato all'acquisto e alla somministrazione dei vaccini, un costo più rilevante tanto in termini di

salute (qualità della vita) che economici (costi diretti e costi indiretti). La mancata vaccinazione comporta la persistenza del numero dei casi di malattia, di ospedalizzazioni e morti ai livelli ordinari pre-vaccinali, mentre sarebbe possibile - con coperture vaccinali elevate - ottenere meno complicanze e spese conseguenti sia alla necessità di curare le malattie non prevenute, che alla necessità comunque di affrontare i costi indiretti che conseguono alla perdita di giornate lavorative e scolastiche per malattia, nonché effetti positivi in termini di riduzioni di prestazioni fornite dal sistema previdenziale (INPS).

Nonostante la disponibilità e la divulgazione di evidenze epidemiologiche e economiche, si sta assistendo sempre più spesso a un non utilizzo di tali dati per la valutazione delle vaccinazioni da parte dei decision makers (ad esempio decisioni riguardanti la raccomandazione di nuove strategie o l'inserimento di nuovi vaccini nei calendari vaccinali regionali e nazionali).

Alla luce di tali criticità, è necessario cercare di migliorare il trasferimento dei risultati delle valutazioni HTA ai decisori per cercare di riempire il gap tra scienza e autorità e favorire le decisioni basate

sulle evidenze, così da avere strumenti affidabili in un'ottica di corretto utilizzo delle risorse disponibili.

Gli interventi di prevenzione, individuati in base alla loro efficacia di campo e alla valutazione sociale ed economica, dovrebbero essere offerti in modo tempestivo e omogeneo alla popolazione infatti il contrasto alla diffusione delle malattie richiede un complesso integrato di interventi che non possono prescindere dalla corretta informazione ed educazione dei soggetti. E' necessario far sì che il concetto di adesione consapevole, da parte della popolazione, sia alla base di una comunicazione istituzionale concordata e concordante che riesca ad avere presa su un target che spesso recepisce dai media informazioni imprecise o francamente distorte. I professionisti devono essere formati adeguatamente ad informare i cittadini in modo tempestivo con coerenza e trasparenza su tutti gli aspetti relativi agli interventi vaccinali, quelli economici in primis, per costruire e mantenere la fiducia della popolazione nelle istituzioni sanitarie.



Bibliografia

- Audisio RA, Icardi G, Isidori AM, Liverani CA, Lombardi A, Mariani L, Mennini FS, Mitchell DA, Peracino A, Pecorelli S, Rezza G, Signorelli C, Rosati GV, Zuccotti GV. Public health value of universal HPV vaccination. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Jan;97:157-67. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.07.015. Epub 2015 Aug 4.
- Baio G, Capone A, Marcellusi A, Mennini FS, Favato G. Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy. *PLoS One* 2012;7:11.
- Boccalini S, Taddei C, Ceccherini V, Bechini A, Levi M, Bartolozzi D, Bonanni P. Economic analysis of the first 20 years of universal hepatitis B vaccination program in Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2013 May 1; 9(5): 1119–1128.
- Cicchetti A, Ruggeri M, Gitto L, Mennini FS. Extending influenza vaccination to individuals aged 50-64: a budget impact analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* (2010) 26(3), 288-293.
- Favaretti C, Di Pietro ML, Kheiraoui F, Capri S, Specchia M.L, Cadeddu C, Lovato L, Di Nardo F, Ferriero AM, Mancuso A, Capizzi S. Health Technology Assessment della vaccinazione anti-rotavirus con il vaccino Rotarix. *QIIPH*. 2014;3(7).
- Favato G, Baio G, Capone A, Marcellusi A, Costa S, Garganese G, Picardo M, Drummond M, Jonsson B, Scambia G, Zweifel P, Mennini FS. Novel health economic evaluation of a vaccination strategy to prevent HPV-related diseases: the BEST study. *Med Care* 2012; 50:1076–85.
- Haeussler K, Marcellusi A, Mennini FS, Favato G, Picardo M, Garganese G, Bononi M, Costa S, Scambia G, Zweifel P, Capone A, Baio G. Cost-Effectiveness Analysis of Universal Human Papillomavirus Vaccination Using a Dynamic Bayesian Methodology: The BEST II Study. *Value Health*. 2015 Dec;18(8):956-68. doi: 10.1016/j.jval.2015.08.010. Epub 2015 Oct 21. La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Capri S, Ricciardi W. The Health Technology Assessment of bivalent HPV vaccine Cervarix in Italy. *Vaccine*. 2010 Apr 26;28(19):3379-84. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.02.080. Epub 2010 Mar 1.
- Mennini FS, Baio G, Montagano G, Cauzillo G, Locuratolo F, Becce G, Gitto L, Marcellusi A, Zweifel P, Capone A, Favato G. Governance of preventive Health Intervention and On time Verification of its Efficiency: the GIOVE Study. *BMJ Open* 2012 Mar 15;2(2):e000736. doi:10.1136/bmjopen-2011-000736. Print 2012.
- Mennini FSa, Marcellusi A, Giannantoni P, Valente S, Rinaldi A, Frannco E. Budget impact analysis della vaccinazione anti-pneumococcica negli adulti/anziani in Italia. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2015; 2 (1): 43-52.
- Rapporto Prevenzione 2013. L'economia della prevenzione. Cislighi C, Conversano M, Federici A, Nicelli AL, Renga G, Ricciardi W, Signorelli C, Trabucchi M, Valsecchi M, Villari P (a cura di), Ed. Il Mulino.

SUMMARY

The increase in life expectancy recorded in the twentieth century is largely attributable to the reduction in mortality related to infectious diseases, but they still represent a major cause of illness, disability and death in our country. The implementation of vaccination strategies for preventing infectious diseases is an objective of the National Prevention Plans. The National Vaccination Plan 2017-2019 constitutes the reference document, in which the reduction or elimination of vaccine-preventable infections is recognized as a public health priority. The draft of the National Vaccination Plan 2017-2019 increases the active offer of vaccines free of charge and pays special attention to the social and economic aspects of vaccination. Do not guarantee the resources necessary for the implementation of the "correct" preventive measures can lead to a rise in health and welfare spending accompanied by a deterioration in the health of citizens. International organizations have pointed out that well-directed investments to promote health and prevent disease are among the most cost-effective tools to stimulate the growth of GDP and then positively influence the social and economic progress of a nation. Vaccination campaigns were, in fact, recently analyzed not only for the effectiveness on individuals but also for the cost-effective and cost-saving potential of interventions, evaluated through a consolidated methodological approach, the Health Technology Assessment (HTA), which will allow policy makers to have useful evidence to determine the best allocation of resources. Influenza vaccination is a paradigmatic case; in fact, recently published studies show clearly the economic benefit of the intervention. At the social level, being vaccinated against flu is a powerful way to protect against infection risk groups and the entire population. A study shows that vaccinating the entire population over 18 years would generate a net cost reduction of 1.3 billions. Also for hepatitis B interesting results emerge from a recent study on clinical and economic impact. Regarding children aged less than 5 years the anti-Rotavirus vaccine is another important example of effective intervention at a social and economic level. For the elderly population anti-pneumococcal vaccination is of great interest both from the epidemiological and economic point of view. Recent studies evaluated the impact of current anti-Papilloma virus vaccination (HPV) policies on the health of Italian women. The simulation model has shown that the current preventive strategy is highly cost-effective in the NHS perspective and vaccinating adolescent males could also lead to an increase in coverage. Do not vaccinate against a preventable disease is, in the face of limited savings related to the purchase and administration of vaccines, a significant cost in terms of both health (quality of life) and economic (direct costs and indirect costs). Preventive interventions should be offered in a timely and consistent way to the population. In fact, the contrast to the spread of diseases requires an integrated set of actions which can not forget proper information and education of all stakeholders.



8. La sicurezza dei vaccini

I vaccini sono farmaci particolari, in quanto hanno come target principale i bambini, sono somministrati a soggetti in apparente buona salute, vengono impiegati non per curare una malattia e porre rimedio ad un danno, bensì prima dell'esposizione all'agente infettivo e, quindi, per evitare che il danno stesso abbia luogo.

Così come tutti i farmaci, anche i vaccini non possono essere considerati totalmente privi di rischi, sebbene i prodotti in uso siano sempre più efficaci e sicuri, con un ottimo profilo rischio/beneficio. D'altro canto, nessuna attività umana può essere definita sicura al 100%! Si pensi che nel 2014 si sono verificati 783.000 incidenti domestici, e tre quarti di quelli che hanno coinvolto bambini fino ai 14 anni si sono verificati nel corso di attività ludico-ricreative (1).

Per l'autorizzazione all'immissione in commercio un vaccino deve possedere alcuni requisiti minimi:

- utilità,
- qualità (libero da contaminanti batterici o micotici o virus esogeni),
- sicurezza in animali e nell'uomo (assenza di reazioni avverse),
- immunogenicità (capace di stimolare la produzione di anticorpi in animali e nell'uomo),
- efficacia protettiva.

Prima dell'immissione in commercio, i vaccini vengono controllati con studi pre-clinici di farmacologia (immunogenicità in animali) e tossicologia

(tossicità sistemica e locale in animali) e studi clinici di sicurezza e tollerabilità (reazioni avverse locali e sistemiche), di immunogenicità (studi dose-risposta) e di efficacia protettiva. Dopo l'immissione in commercio, attraverso la sorveglianza post-marketing e la sorveglianza delle reazioni avverse a farmaci. Tali prodotti, inoltre, sono controllati ed autorizzati nel rispetto di standard indicati da organismi internazionali (Organizzazione Mondiale della Sanità-OMS ed Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali-EMA).

Il Comitato di esperti sulla sicurezza dei vaccini (Global Advisory Committee on Vaccine Safety – GACVS) dell'OMS, definisce "Evento avverso a vaccinazione" (EAV) "qualsiasi situazione peggiorativa dello stato di salute di un individuo cui è stato somministrato un vaccino, non necessariamente causato dalla somministrazione del vaccino. L'evento avverso può essere qualsiasi segno sfavorevole o imprevisto, un reperto di laboratorio anomalo, un sintomo o una malattia" (2). Le cause di EAV possono essere diverse e l'unico elemento che lega la vaccinazione effettuata e l'evento dannoso potrebbe essere l'intervallo temporale compatibile. Generalmente, quanto maggiore è l'intervallo tra vaccinazione ed evento, tanto minore è la plausibilità di una eventuale correlazione temporale tra i due. Il nesso di causalità dovrà, pertanto, essere ricercato e dimostrato nel caso specifico, anche se è dovuta una precisazione: è estremamente difficile



la dimostrazione di un rapporto causale in un caso individuale. Infatti, l'osservazione di un singolo caso clinico genera un'ipotesi che, se sostenuta da relazione temporale e plausibilità biologica dell'evento, dovrà essere successivamente indagata e dimostrata attraverso studi di popolazione (2).

A livello individuale, infatti, l'esistenza di una relazione temporale tra evento e danno è un presupposto necessario ma non sufficiente a spiegare un rapporto di causalità. Altre condizioni devono essere prese in considerazione (2):

- l'esistenza di prove cliniche e di laboratorio che il vaccino sia stato causa dello specifico danno
- dimostrazione dell'esistenza della correlazione causale attraverso studi di popolazione (che valutano criteri precisi: relazione temporale, forza dell'associazione, relazione dose-risposta, consistenza delle evidenze, specificità, plausibilità biologica e coerenza)
- plausibilità biologica
- valutazione di possibili cause alternative (malattia genetica, patologia pre-esistente, nuova malattia acquisita, esposizione a farmaci o sostanze tossiche, malattia infettiva intercorrente non nota al momento della vaccinazione, complicità di intervento chirurgico o trauma, occorrenza spontanea senza causa apparente nota).

Tuttavia, troppo spesso viene attribuita all'azione dei vaccini qualsiasi manifestazione patologica temporalmente associata alle vaccinazioni. Ciò dipende anche dal fatto che i vaccini, vengono somministrati principalmente a bambini piccoli, ad un'età in cui altre condizioni cliniche sottostanti diventano manifeste (2).

In Italia, dopo l'immissione in commercio, i vaccini continuano ad essere monitorati (sorveglianza post-marketing) attraverso un sistema di farmacovigilanza, facente capo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con una rete di Centri regionali e locali, per la segnalazione degli eventi avversi a vaccino (o presunti tali), grazie al quale l'eventualità di eventi avversi (anche imprevedibili) non

viene affatto trascurata, ma è continuamente monitorata ed opportunamente investigata. Questo sistema, infatti, è in grado di rilevare anche potenziali segnali di allarme, consente di rivalutare il rapporto beneficio/rischio del vaccino e di gestire eventuali rischi per la salute pubblica. Le segnalazioni relative ai casi gravi vengono inoltrate al database europeo di Eudravigilance al quale hanno accesso tutte le autorità regolatorie europee e, mensilmente, tutti i casi (gravi e non gravi) sono trasmessi al database dell'OMS presso il centro di monitoraggio di Uppsala. I risultati della Sorveglianza nazionale degli eventi avversi a vaccino vengono pubblicati dall'AIFA in un apposito rapporto, disponibile sul portale dell'Agenzia (<http://www.agenziafarmaco.gov.it>) Questo monitoraggio della sicurezza viene effettuato anche attraverso studi di sorveglianza attiva. Inoltre, dal 2013 è attivo il Gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali (GLV), con il mandato di migliorare la sorveglianza sulla sicurezza dei vaccini attraverso una stretta collaborazione tra differenti professionalità (farmacovigilanza e Sanità Pubblica), operanti sia a livello nazionale che regionale. Esso comprende, infatti, esperti dell'AIFA, del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, dei Centri regionali di Farmacovigilanza e delle Direzioni Regionali per la Prevenzione e la Sanità Pubblica. Il GLV, che si riunisce trimestralmente, oltre a valutare i segnali che emergono dal database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza e esaminare le evidenze scientifiche di più recente pubblicazione, contribuisce in misura rilevante allo sviluppo di strumenti e iniziative finalizzati al miglioramento dell'attività di vaccino-vigilanza nel suo complesso.

È da rilevare, peraltro, che nel corso degli anni, diverse correlazioni causali sono state ipotizzate, ma solo poche (e poco gravi) sono state rilevate dai sistemi di sorveglianza nazionali e internazionali, nonché confermati dagli studi. E, soprattutto, è necessario avere fiducia nella scienza e nel sistema: quando una relazione esiste è evidenziata dalle se-

gnalazioni e confermata dagli studi!

Nelle tabelle 1 e 2 sono riportate, rispettivamente, la frequenza dei rischi correlati alle malattie infettive prevenibili con vaccinazione e la frequenza delle principali reazioni avverse ai vaccini. Anche nei casi in cui la possibilità di eventi gravi sia stata effettivamente provata, il rapporto benefici/rischi di tutti i vaccini rimane estremamente favorevole perché queste reazioni si verificano molto di rado, sia in maniera assoluta sia se paragonate alla frequenza delle complicanze e sequele delle malattie contratte naturalmente. Il processo di analisi e valutazione, preliminare alla decisione delle autorità competenti di avviare un programma nazionale di vaccinazione contro qualsiasi malattia infettiva non potrà prescindere dal considerare, appunto, l'esistenza di un rapporto benefici/rischi che sia favorevole, in termini di vantaggi di salute per la popolazione.

Ulteriori dati e informazioni sono disponibili al link dell'OMS: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/

Si riportano di seguito alcuni esempi di ipotesi, smentite dalla scienza.

Associazione tra vaccinazione MPR ed autismo.

A teorizzare questo nesso fu, alla fine degli anni '90, il gastroenterologo inglese Wakefield in un articolo pubblicato sulla rivista scientifica Lancet, nel quale sosteneva che il vaccino MPR potesse causare infiammazione intestinale, con conseguente aumento della permeabilità della barriera intestinale e passaggio in circolo di sostanze tossiche per l'encefalo, favorendo, quindi, lo sviluppo di autismo. Nello studio venivano descritti 12 bambini, affetti da disturbi gastrointestinali e autismo dopo vaccinazione con MPR (4). Due studi successivi di Wakefield indicavano l'esistenza di una correlazione causale tra autismo e vaccinazione (5-6).

Lo studio di Wakefield ebbe considerevoli risonanza nel mondo scientifico ed eco mediatica.

Tuttavia, numerosi studi successivi, realizzati sia in Europa che in USA, hanno approfonditamente verificato l'ipotesi di una possibile associazione causale tra vaccinazione MPR ed autismo e concluso per l'assenza di qualsiasi evidenza a suo favore (7-31).

In tempi più recenti, l'Institute Of Medicine of the National Academies (IOM) americano ha valutato l'esistenza di evidenze scientifiche a favore di una possibile correlazione tra 8 differenti vaccini (incluso l'MPR) ed una serie di eventi avversi, attraverso una revisione degli studi clinici ed epidemiologici esistenti. Anch'esso ha, nuovamente, concluso respingendo l'ipotesi di un nesso causale tra vaccinazione MPR e autismo (32). Sempre negli Stati Uniti, anche i Centers for Disease Control and prevention e l'American Academy of Pediatrics sono giunti alle medesime conclusioni (32-34).

L'OMS ha commissionato una revisione della letteratura sul tema arrivando ai medesimi risultati (35).

Per contro, uno studio americano del 2011 ha dimostrato come la vaccinazione anti-rosolia (generalmente somministrata nella formulazione trivalente MPR) abbia evitato, nel decennio 2001-2010, numerosissimi casi di disturbi dello spettro autistico associati alla sindrome da rosolia congenita (36).

Al mondo scientifico si affiancò anche il giornalista Brian Deer che iniziò una indagine parallela. Infatti, nel 2004, pubblicò sul Sunday Times un'inchiesta dalla quale emerse che lo studio di Wakefield non era immune da interessi economici (37): oltre a difetti epidemiologici (quali mancanza di un gruppo di controllo, esami endoscopici e neuropsicologici non eseguiti in "cieco", comparsa dei sintomi gastroenterici dopo e non prima lo sviluppo di autismo, in 7 dei 12 bambini presi in esame), conteneva alterazioni e falsificazioni della storia anamnestica dei pazienti, allo



scopo di supportare le conclusioni del suo studio (38).

Gli altri co-autori dello studio di Wakefield hanno firmato una dichiarazione con cui hanno ritrattato le conclusioni del lavoro (39).

Nel frattempo l'Ordine dei medici inglesi - il British General Medical Council (GMC) - condusse un'inchiesta su Wakefield per cattiva condotta, poiché i bambini autistici reclutati nello studio erano stati sottoposti a procedure mediche invasive non necessarie (40), quali colonscopie e punture lombari, in assenza della necessaria approvazione del Comitato Etico, lo riconobbe colpevole di una trentina di capi d'accusa, tra cui disonestà e abuso di bambini con problemi di sviluppo, nella conduzione della ricerca pubblicata. Anche uno studio recentemente pubblicato su *The Journal of Paediatrics*, conferma l'assenza di una possibile relazione tra i vaccini somministrati nei primi due anni di vita e lo sviluppo di disordini dello spettro autistico (41).

Occorre precisare che l'ampiezza delle popolazioni studiate ha consentito di raggiungere un livello di potere statistico sufficiente a rilevare anche associazioni rare (42).

Di fronte alla dimostrazione della contraffazione dei dati e dei risultati dello studio, nel 2010 il *Lancet* ha formalmente ritirato l'articolo (43) e Wakefield è stato radiato dall'ordine dei medici inglese (44).

Purtroppo il sospetto fatto nascere dallo studio di Wakefield ha avuto importanti ricadute in Inghilterra e in Europa, in termini di calo consistente delle coperture vaccinali, con la comparsa di migliaia di nuovi casi di morbillo, parotite e rosolia, con le loro inevitabili complicanze e conseguenze, che avrebbero potuto essere evitate con la vaccinazione (45-46). E nonostante l'impegno del mondo scientifico e delle Istituzioni per fugare ogni dubbio al riguardo, ancora oggi c'è chi continua ad avere paura della vaccinazione MPR, tant'è che le coperture vaccinali nel nostro Paese, sono ancora ben lontane dall'obiettivo del 95% neces-

sario per l'eliminazione di morbillo e rosolia.

Diversi studi, anche recentissimi (47-48) portano, invece, evidenze a sostegno dell'azione di fattori ambientali o genetici, che interverrebbero già prima della nascita, durante lo sviluppo del feto nell'utero materno, nello sviluppo della sindrome autistica, confermando l'estraneità delle vaccinazioni nel processo eziopatogenetico dell'autismo. Anche l'OMS, dopo un'accurata analisi delle evidenze disponibili, è giunta alle medesime conclusioni (49-51).

Associazione tra Thiomersal e autismo

Il Thiomersal o tiomersale è un composto a base di etilmercurio impiegato per prevenire la contaminazione batterica sin dal 1930. Nel 1997, l'FDA notò che a causa dell'aumentato numero di vaccini somministrati nel primo anno di vita ai bambini, la quantità totale di etilmercurio poteva superare la soglia stabilita per il metilmercurio, in un periodo di grande attenzione per la contaminazione ambientale da mercurio. Le Agenzie americane AAP e CDC emanarono una dichiarazione comune, con la quale chiedevano ai produttori di vaccini di eliminare, prima possibile, il mercurio dai loro prodotti. Paradossalmente, questa azione ispirata alla massima cautela venne letta dai movimenti anti-vaccinisti, attivi già all'epoca, come il tentativo delle istituzioni di porre rimedio all'epidemia di autismo causata dai vaccini contenenti mercurio.

Anche in Italia, agli inizi degli anni 2000, è stata disposta, quale misura di carattere strettamente precauzionale, l'eliminazione del tiomersale, e di altri conservanti, dai vaccini monodose, a seguito del Position Statement EMEA/CPMP/1578/00 del 29 giugno 2000. Oggi, in Italia, non sono più in commercio vaccini per l'infanzia contenenti come conservante il tiomersale, ma è ammessa la commercializzazione di vaccini in cui tale sostanza sia presente come residuo del processo di lavorazione (essenziale per assicurare, in assenza di mezzi

chimici o fisici alternativi, la sterilità del processo) in quanto questa non pregiudica in alcun modo la sicurezza del prodotto, sicurezza del resto non pregiudicata neanche dalla presenza del conservante.

L'equivoco è nato, infatti, dall'aver usato il metilmercurio quale modello biologico per il metabolismo dell'etilmercurio. Studi relativamente recenti hanno consentito di descrivere il metabolismo dell'etil-mercurio ed hanno evidenziato, in particolare, che tale molecola ha una ridotta emivita, pari a circa 7 giorni, e non produce effetti di accumulo in quanto viene rapidamente eliminato dal sangue attraverso le urine e le feci dopo somministrazione per via parenterale.

Invece, il metil-mercurio, che in natura si trova in grande quantità nei pesci predatori (tonno, pesce spada, etc.) è fortemente tossico per il sistema nervoso centrale, soprattutto nel periodo embrio-fetale, neonatale e del lattante. Se assunto da una donna in gravidanza, può, pertanto, provocare lesioni a carico del prodotto del concepimento, con possibili anomalie dello sviluppo e ritardo mentale. Peraltro, gli studi condotti non hanno mai dimostrato l'esistenza di una correlazione causale tra vaccini contenenti mercurio e autismo o anomalie a carico del sistema nervoso centrale, la cui incidenza è rimasta invariata anche dopo l'eliminazione del conservante dai vaccini(26, 52-58).

Già nel 2003, il Comitato consultivo per la sicurezza dei vaccini (GACVS) dell'OMS dichiarò l'assenza di prove certe e conclusive sulla tossicità del thiomersal in neonati, bambini ed adulti, tali da rendere necessario modificare le strategie vaccinali con vaccini contenenti thiomersal. Nel 2012, il Gruppo consultivo strategico di esperti sulle vaccinazioni dell'OMS (Strategic Advisory Group of Experts on immunization – SAGE) ha riaffermato che “i vaccini contenenti thiomersal sono sicuri, essenziali ed insostituibili per lo svolgimento dei programmi di immunizzazione, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo” dove, per diverse ragioni di ordine organizzativo e logistico,

si fa uso prevalente di preparazioni vaccinali multi-dose (59) in cui il thiomersal è presente come conservante.

A luglio del 2012 il GACVS ha pubblicato un nuovo documento riguardante la sicurezza dei vaccini contenenti mercurio, sulla base di una accurata revisione della documentazione disponibile, concludendo che gli studi di tossicità negli animali e nell'uomo suggeriscono, proprio in virtù dell'emivita limitata dell'etil-mercurio (3-7 giorni) e della sua rapida eliminazione attraverso urine e feci, tali che la sua concentrazione ritorna a livelli normali entro 30 giorni dalla vaccinazione, che i livelli cumulativi di etil-mercurio nel sangue e nel cervello, derivanti dalla somministrazione di più dosi di vaccini, non raggiungano livelli tossici (60). Il Gruppo ha confermato, così, l'alto profilo di sicurezza del mercurio contenuto nei vaccini.

Anche una recente meta-analisi pubblicata nel 2014 ha escluso qualsiasi associazione fra l'autismo e/o i disordini dello spettro autistico e le vaccinazioni, il vaccino MPR, o possibili componenti dei vaccini quali il mercurio (61).

Associazione tra vaccino esavalente e SIDS (sindrome da morte improvvisa del lattante o morte in culla)

Negli anni '90 si diffuse la convinzione di una possibile associazione causale tra SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) e precedente vaccinazione. Ancora oggi, il principale vaccino chiamato in causa dagli oppositori alle vaccinazioni è il vaccino esavalente che, per i numerosi vantaggi che offre, è ampiamente impiegato in Italia per la vaccinazione dei nuovi nati contro difterite, tetano, pertosse, polio, epatite B e Haemophilus influenzae tipo b, così come in altri Paesi che hanno un calendario vaccinale simile al nostro.

In realtà, i numerosi studi epidemiologici effettuati per appurare l'esistenza di una correlazione tra vaccinazione e SIDS hanno dimostrato che non vi è alcuna differenza nell'occorrenza del fe-



nomeno tra bambini vaccinati e non (62-65). Alcuni studi hanno addirittura dimostrato un'azione protettiva della vaccinazione nei confronti della morte in culla, probabilmente in relazione alla diminuzione dei casi di pertosse nei bambini piccoli, nei quali questa malattia può essere causa di morte per soffocamento (66-67).

Anche in questo caso la confusione tra causa reale e vaccinazione è riconoscibile con il fatto che la morte in culla si verifica più frequentemente nei primi mesi di età, in cui inizia il ciclo vaccinale di base dei nuovi nati. Ma come sappiamo, una semplice relazione temporale non è sufficiente a sostenere l'esistenza di un nesso causale, peraltro escluso dagli studi condotti.

La causa principale della SIDS è stata, in tempi recenti, riconosciuta nell'abitudine di far dormire i neonati e lattanti in posizione prona, molto diffusa negli anni '70 e '90 negli USA, da dove è stata esportata anche in Europa (68).

Le campagne di prevenzione comportamentale realizzate a partire dagli anni '90, fondate sulla diffusione della conoscenza delle azioni necessarie a ridurre il rischio di SIDS (far dormire il bambino in posizione supina, non esporlo al fumo di sigaretta, anche in gravidanza, evitare di coprirlo troppo, l'impiego del succhiotto con alcune accortezze, cui si aggiunta in anni più recenti anche il recupero dell'allattamento al seno), hanno consentito di ridurre considerevolmente (circa del 40%) l'occorrenza del fenomeno che negli USA passò da 1.2 a 0.72 casi per 1000 nuovi nati (69).

In Italia, il Progetto GenitoriPiù, promosso dal Ministero della Salute, svolge un ruolo particolarmente importante nella promozione delle corrette abitudini per la prevenzione della morte in culla (<http://www.genitoripiu.it/>).

Conclusioni

Sebbene queste, e anche altre "bufale sui vaccini", siano state smascherate, tutte hanno avuto importanti ripercussioni sui programmi vaccinali in Ita-

lia ed in altre nazioni, e continuano ad averle in quanto periodicamente riemergono e tornano di moda, trovando terreno fertile nel fanatismo anti-vaccinista e negli indecisi e insicuri che non trovano risposte pronte, chiare e univoche ai loro dubbi. La catena di dubbi e perplessità in merito alla sicurezza dei vaccini che episodi simili sono in grado di generare se non efficacemente e tempestivamente contrastati e gestiti, insieme ad una bassa percezione del rischio (che trova giustificazione nell'attuale profilo epidemiologico di molte malattie infettive nei Paesi industrializzati), può portare i genitori alla decisione di non sottoporre i propri figli alle vaccinazioni oggetto di specifiche raccomandazioni nazionali o di posticiparne l'inizio (70), esponendo i loro figli ad un rischio aumentato e non trascurabile di contrarre malattie infettive altrimenti prevenibili e di diffonderle ulteriormente. L'altro lato della medaglia è il calo delle coperture vaccinali sotto i valori soglia raccomandati, con il rischio di riemersione di malattie infettive già eliminate e sotto controllo, che si traduce anche in un incalcolabile spreco di risorse, già investite nel programma e da investire per i nuovi interventi di prevenzione e controllo che devono essere messi in atto per far fronte alla nuova situazione (71).

Per questo è fondamentale saper comunicare il rischio, ancor di più di fronte ad un evento imprevisto ed inatteso, sia per poter arginare la diffusione di teorie bizzarre sia per poter aiutare i genitori nel processo decisionale riguardante le vaccinazioni.

Tabella 1. Rischi correlati alle malattie infettive prevenibili con vaccinazione (72)

Difterite	
Complicanze cardiache	10%–25%
Complicanze neurologiche	20%
Letalità	2%–10%
Haemophilus influenzae type b (Hib)	
Disabilità neurologica	15%–30%
Letalità	5%
Epatite B	
Cirrosi	5%
Carcinoma epatocellulare	5%
Letalità da epatite B acuta	<1%
Letalità da epatite B cronica	2%
Infezione da papilloma virus umano	
Infezione persistente che porta a lesioni precancerose	5–10% delle donne infette
Morbosità	~ 0,5 milioni/anno
Letalità	~ 0,25 milioni/anno
Influenza	
Morbosità durante la pandemia 1918	500 milioni di casi
Letalità durante la pandemia 1918	50–100 milioni
Letalità durante la pandemia 2009	18.000
Malattia invasiva da meningococco	
Incidenza in paesi sviluppati	1-5/100.000
Incidenza in paesi in via di sviluppo	10-25/100.000
Letalità da meningite meningococcica	5–10%
Letalità da sepsi fulminate	15-20%
Disabilità (sequele)	5-10%
Morbillo	
Otite media	7-9%
Polmonite	1-6%
Diarrea	6%
Encefalite	0,05-1% (di questi, 15% muore e 25% ha sequele cerebrali permanenti)
Panencefalite subacuta sclerosante (SSPE)	0,001%
Letalità	0,01- 0,1%

Parotite	
Meningite asettica	10%
Pancreatite	4%
Encefalite	0,06-0,3%
Sordità (unilaterale sensoriale)	0,007%
Orchite nei maschi (dopo la pubertà)	Fino a 38%
Ooforite nelle femmine (dopo la pubertà)	5%
Letalità	0,02%
Aborto spontaneo nel primo trimestre di gravidanza	Incidenza aumentata
Pertosse	
Convulsioni	1-3%
Complicanze neurologiche	0,1-0,3%
Letalità (bambini <1 anno)	0,5%
Malattia pneumococcica invasiva	
Complicazioni da malattia invasiva Riduzione dell'udito Setticemia Artrite settica Osteomielite Polmonite Meningite Letalità	1,4 milioni /anno (bambini <5 anni)
Poliomielite	
Meningite asettica	~ 1%
Malattia paralitica	1%
Letalità (nei casi di malattia paralitica, aumenta con l'età)	2%-10%
Rosolia	
Encefalite	0,02%
Letalità neonatale	0,02%
Altra morte	0,0005%
Aborto	0,005%
<u>Sindrome della Rosolia Congenita (CRS)</u>	<u>0,16%</u>
Sordità del bambino	0,06%
Sordità e cecità del bambino	0,03%
Ritardo mentale del bambino	0,014%

Tetano	
Letalità da tetano neonatale senza trattamento	95%
Letalità da tetano neonatale con trattamento	20-90%
Varicella	
Complicanze: Polmonite Encefalite/Meningite asettica GBS Miocardite, artrite, orchite, uveite, irite epatite	

Tabella 2. Frequenza delle principali reazioni avverse ai vaccini (72)

Pertosse acellulare		
febbre 37.8C -39C	2,8-20,8%	da comune a molto comune
arrossamento nel sito di iniezione	3,3-31,4%	da comune a molto comune
gonfiore sito iniezione	4,2-20,1%	da comune a molto comune
dolore (severo-moderato)	0,4-6,5%	da poco comune a comune
agitazione (severo –moderato)	4,7-12,4%	da comune a molto comune
sonnolenza	42,7%	molto comune
anoressia	21,7%	molto comune
vomito	12,6%	molto comune
pianto persistente	0 - 0,2%	poco comune
ipotonia-iporesponsività	14-62/100.000	rare
convulsioni	0,5/100.000	molto raro
Polio IPV		
eritema nel sito di iniezione	0,5-1,5%	da poco comune a comune
indurimento nel sito di iniezione	3-11%	da comune a molto comune
dolore sito iniezione	14-29%	molto comune
Epatite B		
febbre > 37.7C	1-6%	comune
cefalea	3%	comune
dolore nel sito di iniezione	3-29%	da comune a molto comune
arrossamento nel sito di iniezione	3%	comune
gonfiore sito iniezione	3%	comune
anafilassi	1,1/10 ⁶	molto raro



Hib		
febbre reazione nel sito di iniezione	2% 10%	comune molto comune
Tetano		
Neurite brachiale anafilassi	5-10/106 1-6/106	molto raro molto raro
Morbillo		
febbre rash reazione nel sito di iniezione convulsioni feb- brili encefalomielite trombocitopenia anafilassi	5-10% 5% 17-30% 1/2.000-3.000 1/106 1/30.000 1-3,5/ 10 ⁶	da comune a molto comune comune molto comune rare molto raro molto raro molto raro
Rosolia		
febbre reazione nel sito di iniezione artralgia acuta (adulti) artrite acuta(adulti)	2% 17-30% 25% 10%	comune molto comune molto comune molto comune
Parotite		
reazione nel sito di iniezione gonfiore delle parotidi meningite asettica		molto comune comune molto comune
Pneumococco PPS		
febbre > 39C reazione nel sito di iniezione	<1% 50%	poco comune molto comune
Pneumococco PCV		
febbre > 39C reazione nel sito di iniezione	<1% 10%	poco comune molto comune

HPV bivalente		
febbre	3%	comune
cefalea	30%	molto comune
dolore nel sito di iniezione	78%	molto comune
rossore	30%	molto comune
gonfiore	26%	molto comune
rash	1%	un comune
artralgia	10%	molto comune
mialgia	28%	molto comune
stanchezza	33%	molto comune
disordini gastrointestinali	13%	molto comune
HPV quadrivalente		
febbre	13%	molto comune
cefalea	26%	molto comune
dolore nel sito di iniezione	5,7%	comune
rossore	5,7%	comune
gonfiore	5,7%	comune
orticaria	3%	comune
artralgia	1%	comune
mialgia	2%	comune
disordini gastrointestinali	17%	molto comune
anafilassi	1,7-2,6/ 10 ⁶	molto raro
Rotavirus		
intussuscezione	1-2/100.000 [per la prima dose in alcune popolazioni]	molto raro
Varicella		
Convulsioni febbrili (il rischio dipende dall'età)	4-9/10.000	rare
febbre > 39C	15-27%	molto comune
reazione nel sito di iniezione	7-30%	da comune a molto comune
rash locale o generalizzato	3-5%	comune

Fonti/Bibliografia

1. Statistiche Report, Gli incidenti domestici Anno 2014. ISTAT, 2016.
2. Causality assessment of adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO classification.. WHO 2013. www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_manual.pdf
3. Wakefield AJ et al. Ileal lymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 1998 351 (9103):637-41
4. Wakefield AJ et al. Ileal lymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 1998 351 (9103):637-41
5. Detection of Persistent Measles Virus Infection in Crohn's Disease. *Gut* 2001, 48:748-752 *Subjects: Electron microscopy specimens from Crohn's disease and control patients
6. Potential Viral Pathogenic Mechanism for a New Variant Inflammatory Bowel Disease. Uhlmann V et al. *Mol Pathol* 2002; 55(2):84-90 *Subjects: 91 patients with a confirmed diagnosis of ileal lymphonodular hyperplasia and enterocolitis and 70 controls
7. Immunocytochemical Evidence of Listeria, Escherichia coli, and Streptococcus Antigens in Crohn's Disease. Liu Y et al. *Gastroenterology* 1995; 108(5):1396-1404 *Subjects: Intestines and mesenteric lymph node specimens from 21 persons from families with a high frequency of Crohn's disease
8. Exposure to Measles in Utero and Crohn's Disease: Danish Register Study. Nielsen LL et al. *BMJ* 1998; 316(7126):196-7 *Subjects: 472 women with measles
9. No Evidence for Measles, Mumps, and Rubella Vaccine-Associated Inflammatory Bowel Disease or Autism in a 14-year Prospective Study. Peltola H et al. *Lancet* 1998; 351:1327-8 *Subjects: 3,000,000 doses of MMR vaccine
10. Absence of Detectable Measles Virus Genome Sequence in Inflammatory Bowel Disease Tissues and Peripheral Blood Lymphocytes. Afzal MA et al. *J Med Virol* 1998; 55(3):243-9 *Subjects: 93 colonoscopic biopsies and 31 peripheral blood lymphocyte preparations
11. Autism and Measles, Mumps, and Rubella Vaccine: No Epidemiological Evidence for a Causal Association. Taylor B et al. *Lancet* 1999;353 (9169):2026-9 *Subjects: 498 children with autism
12. Further Evidence of the Absence of Measles Virus Genome Sequence in Full Thickness Intestinal Specimens from Patients with Crohn's Disease. Afzal MA, et al. *J Med Virol* 2000; 62(3):377-82 *Subjects: Specimens from patients with Crohn's disease
13. Mumps, Measles, and Rubella Vaccine and the Incidence of Autism Recorded by General Practitioners: A Time Trend Analysis. Kaye JA et al. *BMJ* 2001; 322:460-63 *Subjects: 305 children with autism
14. Time Trends in Autism and in MMR Immunization Coverage in California. Dales L et al. *JAMA* 2001; 285(9):1183-5 *Subjects: Children born in 1980-94 who were enrolled in California kindergartens (survey samples of 600-1,900 children each year)
15. Measles-Mumps-Rubella and Other Measles-Containing Vaccines Do Not Increase the Risk for Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study from the Vaccine Safety Datalink Project. Davis RL et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(3):354-9 *Subjects: 155 persons with IBD with up to 5 controls each
16. No Evidence for a New Variant of Measles-Mumps-Rubella-Induced Autism. Fombonne E et al. *Pediatrics* 2001;108(4):E58 *Subjects: 262 autistic children (pre- and

- post-MMR samples)
17. Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Bowel Problems or Developmental Regression in Children with Autism: Population Study. Taylor B et al. *BMJ* 2002; 324(7334):393-6 *Subjects: 278 children with core autism and 195 with atypical autism
 18. Relation of Childhood Gastrointestinal Disorders to Autism: Nested Case Control Study Using Data from the UK General Practice Research Database. Black C et al. *BMJ* 2002; 325:419-21 *Subjects: 96 children diagnosed with autism and 449 controls
 19. A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism. Madsen KM et al. *N Engl J Med* 2002; 347(19):1477-82 *Subjects: All 537,303 children born 1/91–12/98 in Denmark
 20. Neurologic Disorders after Measles-Mumps-Rubella Vaccination. Makela A et al. *Pediatrics* 2002; 110:957-63 *Subjects: 535,544 children vaccinated between November 1982 and June 1986 in Finland
 21. Prevalence of Autism and Parentally Reported Triggers in a North East London Population. Lingam R et al. *Arch Dis Child* 2003; 88(8):666-70 *Subjects: 567 children with autistic spectrum disorder
 22. Age at First Measles-Mumps-Rubella Vaccination in Children with Autism and School-Matched Control Subjects: A Population-Based Study in Metropolitan Atlanta. DeStefano F et al. *Pediatrics* 2004; 113(2): 259-66 *Subjects: 624 children with autism and 1,824 controls
 23. MMR Vaccination and Pervasive Developmental Disorders: A Case- Control Study. Smeeth L et al. *Lancet* 2004; 364(9438):963-9 *Subjects: 1294 cases and 4469 controls
 24. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. Institute of Medicine. The National Academies Press: 2004 *Literature review
 25. Relationship between MMR Vaccine and Autism. Klein KC, Diehl EB. *Ann Pharmacother*. 2004; 38(7-8):1297-300 *Literature review of 10 studies
 26. Pervasive Developmental Disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and Links with Immunizations. Fombonne E et al. *Pediatrics*. 2006;118(1):e139-50 *Subjects: 27,749 children born from 1987 to 1998 attending 55 schools
 27. Immunizations and Autism: A Review of the Literature. Doja A, Roberts W. *Can J Neurol Sci*. 2006; 33(4):341-6 *Literature review
 28. No Evidence of Persisting Measles Virus in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Children with Autism Spectrum Disorder. D'Souza Y et al. *Pediatrics* 2006; 118(4):1664-75 *Subjects: 54 children with autism spectrum disorder and 34 developmentally normal children
 29. MMR-Vaccine and Regression in Autism Spectrum Disorders: Negative Results Presented from Japan. Uchiyama T et al. *J Autism Dev Disord* 2007; 37(2):210-7 *Subjects: 904 children with autism spectrum disorder (Note: MMR was used in Japan only between 1989 and 1993)
 30. Measles Vaccination and Antibody Response in Autism Spectrum Disorders. Baird G et al. *Arch Dis Child* 2008; 93(10):832-7. Subjects: 98 vaccinated children aged 10-12 years in the UK with autism spectrum disorder (ASD); two control groups of similar age: 52 children with special educational needs but no ASD and 90 children in the typically developing group
 31. Lack of Association between Measles Virus Vaccine and Autism with Enteropathy: A Case-Control Study. Hornig M et al. *PLoS ONE* 2008; 3(9): e3140 doi:10.1371/journal.pone.0003140 *Subjects: 25 children with autism and GI disturbances and 13 children with GI disturbances alone (controls)



32. Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality: Institute of Medicine. The National Academies Press: 2011 *Literature review
33. American Academy of Pediatrics. Facts for Parents about Autism and Vaccine Safety. Published March 1 2008. Ultimo accesso 12 aprile 2012
34. Halsey N, Hyman S, and The Conference Writing Panel. Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorders. *Pediatrics* 2001;107(5): e84-107
35. GACVS meeting of 16-17 December 2002, published in the WHO Weekly Epidemiological Record on 24 January 2003
36. Berger BE, Navar-Boggan AM, Omer SB. Congenital rubella syndrome and autism spectrum disorder prevented by rubella vaccination – United States , 2001-2010. *BMC Public health* 2011, 11:340
37. Goodle F, Smith J, Marcovitch H. Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. *BMJ* 2011;342:64-66
38. Deer B. How the case against the MMR vaccine was fixed. *BMJ* 2011;342:c5347
39. Murch SH, Anthony A, Casson DH, Malik M, et al. Retraction of an interpretation. *Lancet*, 2004; 363(9411):750
40. Ferriman A. "MP raises new allegations against Andrew Wakefield". *BMJ*, 2004; 328 (7442): 726
41. De Stefano F, Price CS, Weintraub ES. Increasing Exposure to Antibody-Stimulating Proteins and Polysaccharides in Vaccines Is Not Associated with Risk of Autism. *J Pediatr*. 2013 Mar 29
42. Gerber SJ, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis*, 2009; 48(4):456-461
43. Editors of the Lancet. Retraction: Ileal lymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 2010;375:445
44. General Medical Council, Fitness to Practise Panel Hearing, 24 May 2010, Andrew Wakefield, Determination of Serious Professional Misconduct" (PDF). General Medical Council.
45. Asaria P, MacMahon E, Measles in the United Kingdom: can we eradicate it by 2010? *BMJ*. 2006 October 28; 333(7574): 890–895
46. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) – Surveillance and Communication Unit (2008). "Measles once again endemic in the United Kingdom". *Eurosurveillance* 13 (27): 18919
47. Science, n. 343, 2014 – Oxytocin-mediated Gaba inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring
48. Stoner R, et al "Patches of disorganization in the neocortex of children with autism" *N Eng J Med* 2014; 370: 1209-1219
49. WHO –Resolution Autism 2013
50. Comprehensive and coordinated efforts for the management of autism spectrum disorders –OMS EB133.R1
51. <http://www.who.int/features/qa/85/en/>
52. Schechter R, Grether JK. Continuing increases in autism reported to califronia development services system: mercury in retrograde. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 19–24.
53. Hviid A, et al. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *Journal of the American Medical Association* 2003;290:1763-1766.
54. Verstraeten T, et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003;112:1039-1048.
55. Heron J, Golding J, and ALSPAC Study Team. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not

- show a causal association. *Pediatrics*. 2004;114:577-583.
56. Andrews N, et al. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not show a causal association. *Pediatrics*, 2004;114:584-591.
 57. Fombonne E. Thimerosal disappears but autism remains. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 15–16.
 58. Tozzi AE, Bisiacchi P, Tarantino V et al. Neuropsychological Performance 10 Years After Immunization in Infancy With Thimerosal-Containing Vaccines *Pediatrics* 2009;123:475 – 482 <http://pediatrics.aapublications.org/content/123/2/475.full.pdf+html>
 59. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2012 – conclusions and recommendations. *Weekly epidemiological record*, No. 21, 25 may 2012. www.who.int/wer/2012/wer8721.pdf
 60. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, June 2012. *Weekly epidemiological record*, No. 30, 27 July 2012. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/thiomersal/Jun_2012/en/
 61. Taylor LE, et al. Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 2014;32(4):485-492. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.085>
 62. Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith IJ, Golding J. The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. *BMJ* 2001;322:822.
 63. Mitchell EA, Stewart AW, Clements M. Immunisation and the sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group. *Arch Dis Child* 1995;73:498–501.
 64. Traversa G, Spila-Alegiani S, Bianchi C, Ciofi degli Atti M, Frova L, et al. Sudden Unexpected Deaths and Vaccinations during the First Two Years of Life in Italy: A Case Series Study. *PLoS ONE* 2011;6:e16363. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0016363>
 65. RKI - Robert Koch Institut. TOKEN-Studie über Todesfälle bei Kindern im 2.–24. Lebensmonat. RKI 2011. http://www.rki.de/DE/Content/GBE/Erhebungen/WeitereEpiStudien/TOKEN__Studie/token__node.html
 66. Heininger U, Kleemann WJ, Cherry JD; Sudden Infant Death Syndrome Study Group. A controlled study of the relationship between Bordetella pertussis infections and sudden unexpected deaths among German infants. *Pediatrics*. 2004;114(1):e9-15.
 67. Vennemann MM, Hoffgen M, Bajanowski T, Hense HW, Mitchell EA. Do immunisations reduce the risk for SIDS? A metaanalysis. *Vaccine*. 2007;25:4875-9.
 68. Sudden infant death syndrome and prone sleeping position. Dwyer T, Ponsonby AL *Ann Epidemiol*. 2009 Apr;19(4):245-9.
 69. Hatton F, Bouvier-Colle MH, Blondel B, Pequignot F, Letoullec A. Trends in infant mortality in France: frequency and causes from 1950 to 1997. *Arch Pediatr* 2000 May;7(5):489-500.
 70. Iannazzo S. Migliorare l'offerta vaccinale. *Ann Ig* 2014; 26(Suppl. 1): 53-55.
 71. Larson HJ, Cooper LZ, Eskola J, Katz SL, Ratzan S. Addressing the vaccine confidence gap. www.thelancet.com Published online June 9, 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(11)60678-8
 72. WHO WPRO - Immunization safety surveillance: guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization. (third edition) 2016

SUMMARY

Vaccines are widely recognized as the most important medical breakthrough in the fight against infectious diseases. Nevertheless, as vaccines are victims of their own success and the risk perception about vaccines preventable diseases has dramatically diminished in relation with the low incidence or the disappearance of these diseases, the potential risks of the vaccines are emphasized since to become unacceptable. As a result, despite the benefits of routine vaccination of newborns are known and widely documented, in recent years we are observing a gradual increase in the number of parents who express doubts and concerns about the safety of vaccines and the real need to submit their children to vaccinations included in the national recommendations.

Institutions and all the actors involved in vaccination programs have the responsibility to monitor possible Adverse Events Following Vaccination (AEFI) through establishing and endorsing a specific, efficient and countrywide surveillance system in order to identify any alert and implement appropriate and effective interventions, when necessary.

In addition, to improve the vaccinations' offer it is necessary also to set up interventions aimed at regaining population's confidence to vaccination and the institutions that promote them. Particular attention should be given to the aspects of communication and risk communication especially when an expected event happens.



9. "I falsi miti" e le Testimonianze

La vaccinazione ha rappresentato per lunghi anni la pratica preventiva per antonomasia, un esempio, nell'immaginario collettivo dei tempi moderni, del valore della medicina e della ricerca come strategia efficace di lotta alle malattie che per secoli hanno afflitto l'umanità, un'opportunità di prevenzione offerta ai singoli con un'efficacia collettiva, in cui era per questo importante l'aspetto della obbligatorietà.

Oggi assistiamo ad una trasformazione netta dell'approccio culturale nei confronti della vaccinazione, in cui la dimensione collettiva si perde e diventa dominante la scelta individuale, l'idea della obbligatorietà sfuma decisamente mentre si afferma come centrale il momento della valutazione soggettiva dei rischi e dei vantaggi, basata su una informazione sempre più autogestita.

Il primo e più grave effetto di questo progressivo spostamento dell'asse culturale è certamente la riduzione di tutte le coperture vaccinali per i bambini di età inferiore ai 24 mesi rilevate dal Ministero della Salute¹, che per l'ultimo anno disponibile, il 2015, si attestano sotto la soglia critica del 95%, in molti casi ritenuta quella in grado di assicurare la copertura di gregge.

Di questa trasformazione sono sicuramente protagonisti i genitori italiani con figli in età da vaccino, chiamati a sottoporre il proprio figlio a vaccinazione già a partire dai primissimi mesi di vita, dopo essere stati informati, prevalentemente

dal proprio pediatra, su quella che fino ad ieri era una prassi consolidata e ben poco discussa.

E' per questo che alcune recenti ricerche del Censis (Vaccaro C.M. (ed), 2014 e 2015) hanno voluto interpellare direttamente, attraverso indagini campionarie, i genitori italiani fino a 55 anni di età con figli da 0 a 15 anni (arco temporale a cui fanno riferimento i principali calendari di vaccinazione), al fine di indagare direttamente le loro opinioni e atteggiamenti, ed anche gli eventuali timori o le convinzioni che stanno alla base dei loro comportamenti in questo ambito.

Un primo aspetto da non sottovalutare, che le ricerche mettono nettamente in luce, è il bisogno informativo dei genitori, non sempre totalmente soddisfatto dall'informazione istituzionale che, come indicato dagli stessi intervistati, ha due fonti principali, il pediatra innanzitutto (54,8%) e quindi il servizio vaccinale delle Asl (37,5%).

Circa un terzo dei genitori interpellati afferma che avrebbe voluto saperne di più e la quota di insoddisfatti cresce passando dal Nord al Sud del paese (dal 23,0% fino al 37,8%). Inoltre non va sottovalutata la quota minoritaria, di poco inferiore al 10%, di genitori che ritengono di aver avuto poche informazioni sui rischi dei vaccini.

Nei fatti, anche se è ampia la maggioranza di genitori che si considera molto o abbastanza informata sui temi della vaccinazione (73,1%), l'insieme delle risposte ottenute mette in luce la

¹ Si tratta dei dati sulle vaccinazioni in età pediatrica relativi al 2015, coperture vaccinali per 100 abitanti, calcolate sui riepiloghi inviati dalle Regioni e Province autonome per singolo antigene, elaborati e resi disponibili dall'UFFICIO V - Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale- DG Prevenzione Sanitaria - Ministero della Salute (Aggiornamento 20/1/2017).

presenza di dubbi, incertezze ed informazioni imprecise. Non si tratta solo della esigua minoranza (5,6%) che sa distinguere tra vaccinazioni obbligatorie e raccomandate o del 10% circa che, anche tra chi ha vaccinato, ammette di non ricordare quali vaccini abbia fatto fare ai propri figli.

Il principale indicatore dell'incertezza informativa dei genitori è, piuttosto, l'elevata quota (42,8%) di chi, tra l'ampia maggioranza di internauti (l'80% degli intervistati), ammette di cercare su internet informazioni sulla vaccinazione per decidere se vaccinare o meno i propri figli. Solo minoranze che oscillano intorno al 10% affermano di aver preso questa decisione, sia in positivo che in negativo, sulla base di quanto reperito su internet, ma la ricerca di pareri ed il confronto tra pari sono molto diffusi, se si pensa che quasi la metà dei genitori afferma di aver letto sui social network un articolo relativo alla vaccinazione (**Figura 1**).

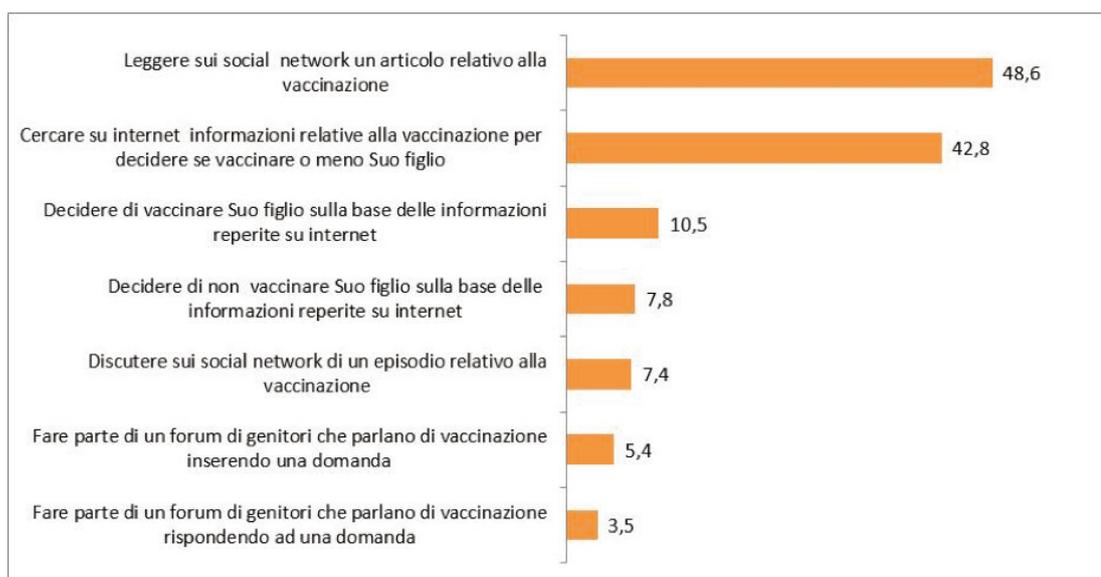
La possibilità di esercitare una scelta in questo ambito, così come il nuovo atteggiamento culturale

nei confronti della vaccinazione appaiono dunque fortemente legati all'accesso diretto all'informazione sanitaria, soprattutto a quello reso possibile dalle infinite potenzialità delle rete (Censis, 2015). Tra la varietà delle fonti consultate dai genitori, dai siti istituzionali a quelli scientifici o divulgativi, dai social network ai forum o blog, emerge infatti una diversa connotazione delle informazioni disponibili.

Se il taglio di quelle reperite sui siti istituzionali e scientifici è decisamente positivo o neutrale, con riferimento a quelle riportate sui social media, i genitori affermano di rinvenire connotazioni contrapposte, tra le quali prevale quella negativa.

Nella loro esperienza di navigazione su internet alla ricerca di informazioni relative ai vaccini, infatti, è l'80% circa dei genitori internauti (e si sfiora il 90% nel caso di quelli più giovani) a sostenere di essersi imbattuto in informazioni e notizie di taglio negativo, a fronte del 45,6% che ha trovato informazioni giudicate positive e del 38,9% neutrali (**Figura 2**).

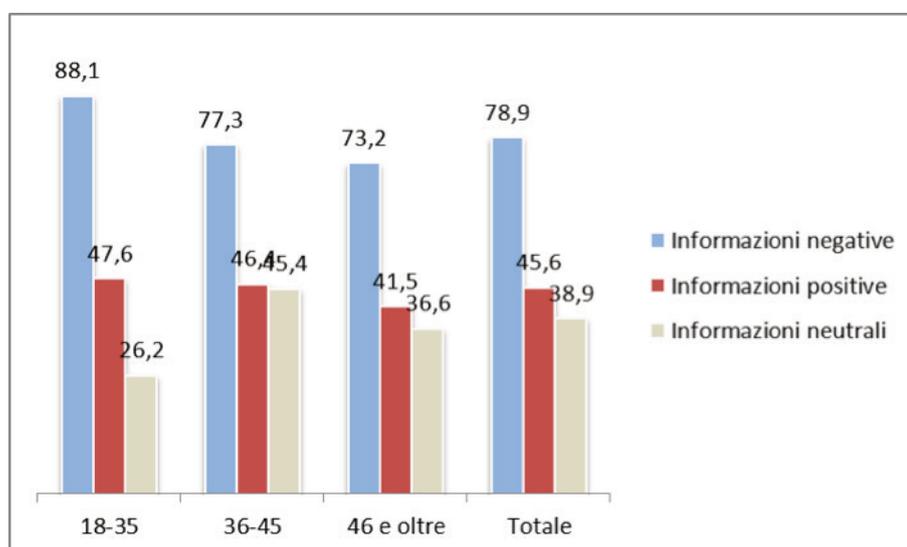
Figura 1. Le modalità di utilizzo di internet rispetto alla vaccinazione (val. %) (*)



(*) Percentuale di intervistati che hanno risposto Sì all'item.

Fonte: Indagine Censis, 2014

Figura 2. Le informazioni online sui vaccini (val.%)



Fonte: Indagine Censis, 2014 (N.B.: Il totale non è uguale a 100 perché erano possibili più risposte)

C'è da supporre che, nei percorsi di ricerca sulla rete dei genitori italiani, il peso dei siti istituzionali e scientifici finisca per essere meno rilevante: solo un genitore su 5 afferma di aver trovato informazioni sui vaccini di tipo scientifico, sulla loro composizione e funzionamento, mentre nel bilancio rischi/benefeci prevalgono nettamente i primi, dal momento che è decisamente più ampia (46,7%) la percentuale di chi più frequentemente ha tro-

vato informazioni sui rischi dei vaccini, a fronte del 26,8% che afferma di averne reperito sui loro vantaggi. **(Tabella 1)**

L'esposizione all'informazione online, con la varietà delle sue connotazioni ed il carattere erratico che possono avere i percorsi di ricerca, finisce dunque per esercitare un impatto significativo sul formarsi delle opinioni dei genitori che spesso

Tabella 1. Le informazioni più frequentemente trovate su internet rispetto ai vaccini (val. %)

- Informazioni sui rischi delle vaccinazioni	46,7
- Informazioni sui vantaggi delle vaccinazioni	26,8
- Informazioni scientifiche su vaccini esistenti, loro composizione e funzionamento	20,6
- Storie di casi di persone che hanno subito effetti negativi dei vaccini	19,8
- Informazioni pratiche su che tipo di vaccinazioni fare e quando	5,4
- Storie di casi di persone che hanno subito danni per patologie prevenibili con il vaccino	5,4
- Informazioni scientifiche sui nuovi vaccini oggi disponibili	2,7
- Informazioni su come evitare le vaccinazioni	0,8

Fonte: Indagine Censis, 2014 (N.B.: Il totale non è uguale a 100 perché erano possibili più risposte)

Figura 3. Intervistati che si dichiarano d'accordo con le seguenti affermazioni relative alla vaccinazione (val. %)



Fonte: Indagine Censis, 2015

appaiono contraddittorie, come emerge dalla larga condivisione, da parte di quote quasi sempre piuttosto elevate di genitori, di affermazioni di segno spesso contrapposto (**Figura 3**).

Nella quasi totalità dei casi è presente la consapevolezza del valore sociale della vaccinazione, con quote di intervistati che oscillano intorno al 90% che ne riconoscono il ruolo strategico nella sconfitta di malattie gravi, come la poliomielite ed il morbillo, e la funzione a difesa della collettività e non solo degli individui, che la fanno ritenere un obbligo sociale.

Quasi altrettanto condiviso è il riconoscimento del suo valore come pratica preventiva, in cui una azione precoce evita l'insorgenza stessa della malattia (85,6%), che induce anche a sottolineare l'importanza di una vaccinazione diffusa ad esempio nella popolazione scolastica (80,9%). Ma allo stesso tempo, sullo scambio rischio/beneficio, pe-

culiare della strategia preventiva, dove si interviene su un soggetto sano, il 71,8% dei genitori intervistati sottolinea la presenza del rischio attuale legato al fatto di dover intervenire su un soggetto sano di fronte al beneficio futuro di non ammalarsi.

Proprio la questione della sicurezza si delinea una volta di più come una questione centrale, su cui si coagulano i timori dei genitori e su cui è forte anche l'influenza di movimenti di opinione espressamente ed ideologicamente contrari ai vaccini.

Ed è su questo tema che appaiono più frequentemente richiamati falsi miti e credenze non verificate scientificamente che si contrappongono alle posizioni favorevoli ai vaccini.

Così, se il 73,5% ritiene che i nuovi vaccini siano più sicuri perché tecnologicamente più avanzati, quasi la metà del campione esprime dubbi legati al vaccino proprio come prodotto, di cui si ignora

la composizione e si teme quindi che possa indurre la malattia che dovrebbe evitare. E' poi elevata (62,1%) la percentuale di chi ritiene che le vaccinazioni possano essere causa di malattie gravi, come l'autismo. Su questa opinione pesa evidentemente l'eco mediatica di alcuni casi, anche giudiziari, rimasti impressi nell'immaginario collettivo, ma anche prese di posizione che vanno al di là di ogni verifica scientifica molto presenti sulla rete.

Ma le contraddizioni sono presenti anche sul tema chiave dell'obbligatorietà: a fronte del già richiamato 88,8% del campione che concorda sul fatto che la vaccinazione sia un obbligo sociale, oltre il 70% ritiene giusto che la vaccinazione non sia un obbligo di legge ma frutto della libera scelta dei genitori. Eppure quasi il 60% condivide l'affermazione che le vaccinazioni veramente importanti siano solo quelle obbligatorie e fornite dal Servizio Sanitario Nazionale, quasi che obbligatorietà e gratuità delle vaccinazioni, che ne sanciscono la dimensione pubblica, rappresentassero nell'immaginario dei genitori italiani indicatori della loro rilevanza e sicurezza.

Il 74% riconosce tuttavia che oggi c'è un atteggiamento più negativo nei confronti della vaccinazione rispetto al passato, ma è importante

sottolineare che le prese di posizione ideologiche, come quelle portate avanti dai gruppi antivaccinatori, sono spesso appannaggio di quote ridotte di genitori. La percentuale più ampia non ha un atteggiamento pregiudizievole positivo o negativo nei confronti della vaccinazione come strumento di prevenzione, ma si pone in una posizione intermedia e non è esente da esitazioni al momento della decisione.

Rispetto al livello di fiducia dichiarato nei confronti delle vaccinazioni, la maggioranza dei genitori italiani esprime infatti un livello intermedio di fiducia (il 50% afferma di averne abbastanza, contro il 17% che ne ha poca o non ne ha per niente ed il 33% che ne ha molta) ed è alla ricerca di informazioni in grado di dipanare i tanti dubbi ed incertezze sul profilo di sicurezza ed efficacia dei vaccini che affiorano quando si deve decidere, ma che troppo spesso non sono risolti, nonostante l'informazione autogestita.

E' per questo che è particolarmente importante potenziare la funzione informativa dei referenti istituzionali, come fondamentale condizione per guidare i genitori verso una scelta consapevole, fuori da schemi ideologici e prese di posizione slegate da evidenze scientifiche che fanno presa sulle loro incertezze.

Bibliografia

Censis, U.C.S.I.. Dodicesimo Rapporto sulla comunicazione. L'economia della disintermediazione digitale. Roma: Franco Angeli; 2015

Vaccaro C.M.(ed.). Censis, La cultura della vaccinazione in Italia: un'indagine sui genitori. Roma: Censis; 2014.

Vaccaro C.M.(ed.). Censis, La prevenzione della meningite da meningococco B. La vaccinazione contro il meningococco B secondo i genitori italiani. Roma: Carocci editore; 2015.

9. “I falsi miti” e le Testimonianze

SUMMARY

We are witnessing a sharp transformation of the cultural approach to vaccination, in which the collective dimension is lost and individual choice becomes dominant. Certainly the first and most serious effect of this progressive cultural axis shift is the reduction of all vaccine coverage for children under the age of 24 months, which for the last available year (2015) amounted below the critical threshold of 95%. Through recent Censis studies, Italian parents up to 55 years with children from age 0 to 15 years have been interviewed in order to investigate their opinions and attitudes concerning vaccines. Among the most important issues raised by the studies there is a need for information that is not entirely satisfied; the relevant role of Internet in search of information on vaccination; contradictory opinions and doubts of parents on the value of vaccines.

10. L'esperienza di "VaccinarSì"

La vaccinazione rappresenta una delle più importanti scoperte scientifiche nella storia della medicina, e ha contribuito in modo fondamentale a incrementare la speranza di vita degli esseri umani⁽¹⁾. Paradossalmente però le vaccinazioni sono "vittime del loro successo": non essendo più visibili le patologie che sono state debellate o sensibilmente ridotte è diminuita la percezione della loro importanza; se da una parte l'incidenza delle malattie prevenibili da vaccino si è ridotta, dall'altra le preoccupazioni riguardo la sicurezza dei vaccini sono aumentate⁽²⁾. Oggi, il processo decisionale può essere influenzato da ciò che si legge su Internet, in particolare in tema di salute⁽³⁻⁴⁾ e le informazioni a carattere anti-vaccinale presenti sul WEB hanno un particolare impatto nella percezione del rischio legato ai vaccini⁽⁵⁾. Una delle caratteristiche di Internet è la facilità con cui le persone possono pubblicare informazioni su qualsiasi argomento con pochissima regolamentazione dei contenuti. Di conseguenza, è diventato molto facile esprimere informazioni negative sui vaccini e soprattutto prive di fondamento scientifico su una piattaforma ampiamente accessibile⁽⁶⁾. In Italia quasi due terzi delle famiglie dispongono di una connessione a banda larga: il 60, 2% delle persone dai 6 anni in su (circa 34milioni 500mila persone) si connette alla rete in un anno e circa il 40% accede tutti i giorni⁽⁷⁾. Purtroppo la qualità delle informazioni sul WEB non è garantita; spesso si tro-

vano informazioni non supportate da evidenze scientifiche e i movimenti oppositori alle vaccinazioni oggi sfruttano il WEB per divulgare dati che incrementano il rifiuto dell'offerta vaccinale⁽⁸⁾ e il 7,8 % dei genitori "decide di non vaccinare i propri figli sulla base delle informazioni reperite su internet"⁽⁹⁾. Un'indagine sui determinanti del rifiuto dell'offerta vaccinale promossa dalla Regione del Veneto ha evidenziato quanto le associazioni contrarie alle vaccinazioni, internet ed il passaparola siano le fonti non-istituzionali più frequentate dai genitori che non vaccinano⁽¹⁰⁾. L'universo antivaccinale italiano nel WEB è costituito da siti militanti, blog e sono numerosissime ed in costante aumento le pagine sui Social Network (in particolare su Facebook). Gli anti-vaccinatori inoltre sono presenti in siti su salute, puericultura, medicina naturale e siti commerciali (libri, prodotti erboristici). I video antivaccinali spopolano sui canali video (you tube,) dove si possono trovare intere conferenze e video in lingua inglese sottotitolati. Le strategie di comunicazione, simili a quelle di pagine WEB in inglese e altre lingue⁽¹¹⁾, contemplano l'utilizzo di argomentazioni emotive, storie terrificanti, la reiterazione di ipotesi smentite da studi successivi ed il lanciare nuovi allarmi quando un tema risulta superato. È frequente l'uso distorto di dati e statistiche e la manipolazione di grafici, così come l'utilizzo di fonti screditate o poco autorevoli. Spesso viene attri-



buita autorevolezza a personaggi discutibili nell'ambiente medico o accademico e viene fatto credere che esista una controversia nel mondo scientifico. Un'altra tecnica è quella di ripetere continuamente affermazioni non corrette, fino a farle apparire veritiere e prospettare in genere rischi nel lungo periodo.

Nel 2011 il 67% delle pagine WEB italiane con contenuti sulle vaccinazioni era contro le vaccinazioni e spesso in posizioni di vertice nella ricerca con motori di ricerca come Google; tutte le pagine istituzionali (12%) si trovavano in posizioni meno importanti⁽¹²⁾ e le informazioni risultavano poco accessibili e non aggiornate. In questo contesto la SIIt (Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica) ha ritenuto fondamentale avviare il progetto **VaccinarSi**, supportandolo nel suo portale istituzionale e garantendone un'immediata ed efficace divulgazione. Il progetto **VaccinarSi** nasce con lo scopo di contrastare, attraverso l'approntamento di una serie di strumenti informativi e l'utilizzo di un linguaggio facile e di immediata comprensione, la disinformazione imperante nel WEB in materia di vaccinazioni.

I principali obiettivi del progetto **VaccinarSi** sono:

- fornire un'informazione approfondita, scientifica, verificabile e comprensibile, contrastando la disinformazione diffusa sul WEB con dati e richiami di carattere scientifico;
- coinvolgere le autorità istituzionali e sanitarie sull'utilizzo del WEB come strumento informativo;
- sensibilizzare le agenzie di comunicazione e gli organi di informazione su una corretta divulgazione scientifica;
- contrastare apertamente la disinformazione diffusa sul WEB con dati e richiami di carattere scientifico;
- evidenziare l'importanza delle vaccinazioni ed esporne la validità.

La popolazione target che si vuole raggiungere attraverso questo progetto è rappresentata principalmente:

- da famiglie e da tutta la popolazione in genere;
- dal personale dei centri vaccinali delle Aziende Sanitarie e dagli operatori sanitari coinvolti nelle vaccinazioni (pediatri di libera scelta, medici di medicina generale, ginecologi, ecc.).

Gli strumenti

Il progetto **VaccinarSi**, per il raggiungimento degli obiettivi prefissati, si serve di molteplici strumenti informativi, presentati di seguito nel dettaglio. Innanzitutto, è stato realizzato il portale internet www.vaccinarsi.org, specificatamente mirato a controbilanciare, con un'informazione valida e attendibile sulle vaccinazioni, la disinformazione diffusa attualmente sul WEB. Si è cercato di realizzare un portale in cui fossero garantite le caratteristiche di completezza delle informazioni, le massime funzionalità e semplificazione nella navigazione, la reperibilità e il posizionamento nei motori di ricerca. L'esposizione e la strutturazione dei contenuti sul portale sono state appositamente studiate per rispondere agli utenti con tre livelli informativi per ogni tematica o argomento esposto:

- un **primo livello** che titoli e orienti sui contenuti (abstract) di semplicissima interpretazione;
- un **secondo livello** che presenti ed esamini (sinteticamente, ma compiutamente nelle giustificazioni e nelle dimostrazioni) le problematiche, e riporti i rimandi diretti al terzo livello per gli approfondimenti. Il linguaggio di questo livello è in media accessibile a tutti, i termini utilizzati sono facilmente interpretabili, e si è predeterminato un numero massimo di caratteri utilizzabili;
- nel **terzo livello** si sviluppano le valenze informative con rimandi diretti a siti e a pagine

WEB esterne ed interne: in questo caso le caratteristiche di approfondimento scientifico non pongono limiti alla strutturazione e alla terminologia impiegata nell'esposizione.

- **Iconografie** a corredo (o in dotazione ai contenuti), selezionate sulla base del livello di posizionamento.

Sul sito sono presenti presentazioni multimediali scaricabili dagli utenti: sono presentazioni didattico-informative, alcune destinate agli operatori sanitari e finalizzate ad ampliare la conoscenza della disinformazione presente su internet e la consapevolezza sulla validità delle vaccinazioni; altre rivolte al largo pubblico, per convincere sull'affidabilità e sul valore delle politiche vaccinali. Un'altra risorsa del sito è rappresentata da video-filmati: sono strumenti che indirizzano audiovisi-

vamente gli spettatori che desiderano essere informati con semplicità e chiarezza.

Il Sito che ha ottenuto formalmente la certificazione dall'HON della Health On Net Foundation, è organizzato metodicamente, compilato con grandissima cura e continuamente verificato, ampliato e aggiornato, grazie all'impegno di numerosi collaboratori che operano suddivisi in Comitati (Direttivo, Scientifico, Esecutivo) in forma volontaria e gratuita, le cui composizioni sono riportate nella pagina "Riferimenti" del sito stesso. Il progetto ha avuto l'adesione e il patrocinio del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità e di oltre 70 aziende sanitarie; inoltre è attiva una collaborazione con la FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri), la SIP (Società Italiana di Pediatria) e la FIMG (Federazione italiana Medici di Medicina Generale).

The image shows the homepage of the VaccinarSi website. At the top, there is a header with the FIMI logo on the left, the VaccinarSi logo in the center, and the text "Informarsi sulle vaccinazioni... un milione di volte!" below it. To the right of the header, there are logos for the Italian Republic and the Ministry of Health. Below the header is a navigation menu with options like "Home", "Chi siamo", "Contatti", "Riferimenti", "Glossario", "FAQ", "Domande Frequenti", "Download documenti", "Notizie", "Certificazioni", "Album Video-Foto-Grafico", "Forum", "Link utili", "Statistiche sito web", "Mappa del sito", "Privacy Policy", "Disclaimer", and "Credits". The main content area is divided into several sections: "I valori di VaccinarSi" (with sub-sections like "Comitato scientifico", "Etica e trasparenza", "Certificazioni", "Democrazia nel sito", "Notizie", "Malattie prevenibili", "Vaccini disponibili", "Vantaggi e rischi delle vaccinazioni", "Contro la disinformazione", "Pro & Contro", "Viaggi e vaccinazioni", "Storie di...", "Album Video-Foto-Grafico", "A.S.D. Vaccinarti", "COMITRUE", "Blog VaccinarSi", "Forum", "Link utili", "Fatturato", "Sintassi", "Domande Frequenti - FAQ", "Download documenti", "Notizie", "Contatti", "Riferimenti"), "MATTIE PREVENIBILI", "VACCINI DISPONIBILI", "VANTAGGI E RISCHI VACCINAZIONI", "CONTRO LA DISINFORMAZIONE", "PRO & CONTRO", "VIRUS E VACCINAZIONI", "PROSSIMI EVENTI" (featuring "8th Vaccine & ISV Congress" on 19-20 October 2015), "ULTIME NOTIZIE" (with articles like "Caso di tetano in Veneto" and "Nel Paesi con ebola si teme l'avanzata di altre malattie"), "ALBUM VIDEO-FOTO-GRAFICO" (featuring a conference from May 2014), "STORIE DI..." (with articles like "Si poteva evitare la morte di mia figlia?" and "Autismo: la storia di una madre"), and "COMITRUE" (featuring a cartoon about vaccination). At the bottom, there is a footer with a QR code, social media links for Twitter and Facebook, and a "100% TUTTI" campaign logo.

Homepage del Sito Vaccinarsi.org

Sezioni del sito

Malattie Prevenibili

Questa sezione contiene una breve descrizione delle malattie infettive per le quali si prevede la vaccinazione. Ogni voce rimanda a una scheda sintetica corrispondente, nella quale sono riportate le informazioni riguardanti la malattia (cause, vie di trasmissione, sintomi e complicanze), l'impatto sulla popolazione (situazione epidemiologica nazionale e internazionale, con i dati di mortalità pre- e post-introduzione del vaccino), i casi clinici (rilevati e documentati) e il link al vaccino corrispondente.

Vaccini Disponibili

In questa sezione viene trattato con una serie di articoli introduttivi il processo che porta alla nascita, alla convalida e poi alla produzione di un vaccino. Nel resto della sezione sono descritte le prescrizioni di carattere generale per ogni vaccino elencato, come la schedula vaccinale, indicazioni e controindicazioni, rischi e con riferimento (link) diretto alla malattia corrispondente. Per scelta editoriale per nessun vaccino viene indicato il nome commerciale o la casa farmaceutica produttrice.

Vantaggi e rischi delle Vaccinazioni

In questa sessione sono presentati e discussi i benefici delle vaccinazioni e le prospettive future e anche approfondimenti sui rischi reali correlati alle pratiche vaccinali.

Contro la Disinformazione

Gli articoli di questa sezione analizzano e danno una risposta alle principali teorie dei movimenti anti-vaccinatori, che agiscono principalmente sul WEB con notizie non supportate da dati e da evidenze sperimentali, sfociando in conseguenze devianti, in risultati ingannevoli, in miti illusori e in leggende metropolitane. Ovvero in disinformazione.

Eventi

Sul sito di Vaccinarsi esiste una sezione dedicata agli Eventi, periodicamente aggiornata, dove vengono segnalati, completi di tutte le indicazioni, la maggior parte degli incontri o corsi di formazione, programmati sul territorio italiano, dedicati ai vaccini o alle malattie infettive prevenibili con le vaccinazioni.

Pro & Contro

Pro & Contro è la sezione di VaccinarSi che riporta, accanto alla notizia rilevata sugli organi di diffusione come i quotidiani e le riviste, le radio e le televisioni, internet e social network, un commento critico (o un intervento contraddittorio, oppure un contributo chiarificatore) con tutti i riferimenti alle fonti riconosciute come affidabili a sostegno della tesi esposta. Spesso infatti tali notizie vengono date in pasto agli organi di diffusione senza alcuna verifica e/o commento da parte di autorità mediche o scientifiche riconosciute, il nostro obiettivo infatti è quello di riportare il punto di vista accettato, poiché basato su evidenze, dalla Comunità Scientifica e Medica.

Viaggi e vaccinazioni

In questa sezione del sito si affrontano le principali tematiche che correlano i viaggi internazionali alle vaccinazioni previste. In particolare le vaccinazioni consigliate e anche indicazioni comportamentali per la prevenzione di malattie veicolate da insetti e di malattie trasmesse da alimenti. Inoltre è presente il link per accedere al sito partner Viaggia in Salute a cura degli operatori sanitari dell'ATS della Città Metropolitana di Milano esperti in Medicina dei viaggi, in Vaccinazioni e Profilassi delle Malattie Infettive.

“Storie di...”

La terza attività, in ordine di avvio, sono le “Storie di...”. È una sezione di stampo divulgativo che raccoglie esperienze e racconti reali sulle malattie che i vaccini potrebbero prevenire. Le tipologie di

contenuti sono due: testimonianze di chi si spende per la diffusione della corretta informazione sul tema dei vaccini, e narrazioni di casi di malattia evoluti in complicanze, esiti permanenti, o persino nel decesso. "Storie di..." nasce come risposta alle strategie di comunicazione degli attivisti "anti-vaccinatori", solleciti a diffondere racconti i cui protagonisti – prevalentemente bambini – avrebbero riportato presunti danni da vaccino. Tali storie sono solitamente connotate da uno stile drammatico e un lessico suggestivo, e da una attendibilità controversa, mancando di una verifica medica e scientifica. Tuttavia, è notevole l'impatto che hanno su genitori che si trovano di fronte alla scelta di sottoporre o meno alla vaccinazione i propri figli: amplificano la percezione dei possibili effetti avversi, e inducono a sottostimare la pericolosità delle malattie prevenibili da vaccino. "Storie di..." sfrutta la medesima strategia comunicativa "emotiva", senza rinunciare al rigore scientifico.

ComXtrue

A cavallo tra il 2014 e il 2015, è entrato sul sito un ulteriore strumento comunicativo, il fumetto. Pur essendo una delle principali forme espressive e culturali, contemporanee, in Italia viene visto ancora come un mezzo di intrattenimento per bambini e ragazzi; all'estero, tuttavia, è invece tenuto in maggior considerazione, sia come espressione artistica, sia come strumento di satira o per veicolare messaggi, anche di salute. VaccinarSi ha deciso di valorizzarlo ulteriormente, creando nel sito una sezione dedicata, ComXtrue (titolo nato dalla fusione delle parole inglesi "comix", fumetto, e "true", vero). L'informazione scientifica assume così un modo anticonvenzionale, brioso o ironico, utile anche a mettere in evidenza le contraddizioni sui vaccini che si riversano sul WEB. La prima opera pubblicata e tradotta è stata una serie di "strip" realizzate sulle vaccinazioni da Maki Naro: disegnatore, blogger e divulgatore scientifico, i cui disegni sono apparsi sul noto New York Times.



Estratto dell'opera di Maki Naro.



Le notizie

Dall'apertura del portale sono state pubblicate in media due notizie a settimana; sono dedicate a vaccini e malattie infettive e l'intento è di portare su internet un'informazione chiara, corretta e divulgativa. Per la composizione delle notizie ci si è dotati di strumenti etici e deontologici per garantirne la qualità e la credibilità: utilizzo esclusivo di fonti primarie (è stato creato un apposito database con oltre un centinaio di fonti istituzionali, governative e riviste scientifiche); citazione delle stesse nell'articolo per renderle accessibili ai lettori; completezza dell'informazione; norme editoriali precise per aumentare la leggibilità del testo; trasparenza (indicazione dell'autore dell'articolo, conflitti di interessi presenti negli studi); tutela della privacy in caso di soggetti coinvolti, specie se minori (nel riportare casi individuali di malattie infettive si sono adoperate le norme deontologiche dell'Ordine dei giornalisti italiano). Al momento della pubblicazione, la notizia è immediatamente notificata via email agli iscritti della mailing list.

Statistiche del sito

Il sito di **VaccinarSì** (<http://www.vaccinarsi.org>) è stato pubblicato l'8 maggio 2013. A distanza di 3 anni dalla sua creazione, sono disponibili oltre 250 pagine WEB, su tutti gli aspetti legati alle vaccinazioni. Da Google Analytics si rilevano una serie di dati statistici relativi all'utilizzo del portale **www.vaccinarsi.org** nel periodo **8 maggio 2013 - 8 maggio 2016** a questo periodo si riferiscono tutti i dati riportati di seguito .

Il portale è stato visitato da 1.371.168 utenti singoli. Di questi circa il 21,1 % è ritornato almeno una volta sul sito. Le visite complessive sono state 1738.980 con la visualizzazione di 3.167.707 pagine (circa 1,82 pagine mediamente consultate per ogni visita e con un durata di sessione media di 1' : 32"). Il 73,8 % degli utenti è di sesso femminile, il 26,2 % è di sesso maschile. La fascia di età più rappresentata è quella tra i 25 e i 44 anni. Il mag-

gior numero di visite sono provenienti dall'Italia (95,6%), ma si segnalano utenti che hanno consultato il portale da altri Paesi, in particolare Svizzera, Stati Uniti e Regno Unito.

In Italia gli utenti che hanno maggiormente visitato il portale provengono dalla Regione Lombardia e dalla Regione Lazio, e in generale nella maggior parte dei casi dalle regioni del nord e del centro Italia. Le località italiane complessive di provenienza sono 1227. Relativamente ai device utilizzati per accedere al sito, nel 46,4% delle sessioni è stato utilizzato il telefono cellulare (Vaccinarsi è ottimizzato per la visualizzazione sui mobile), seguono poi i personal computer (42,68% delle sessioni) e tablet (11,84% delle sessioni).

Vaccinarsi nei social network

Un'altra attività è rappresentata dai Social Network, un ambito cruciale per la comunicazione: cresce infatti di giorno in giorno il numero di persone che cercano informazioni sulla salute attraverso le comunità attive nei social network. Vaccinarsi è presente sui social con una pagina facebook (che conta 8500 "mi piace") e un account Twitter (con 620 "follower"); ad oggi il loro utilizzo è stato quasi esclusivamente volto alla divulgazione dei contenuti pubblicati sul sito.

Asd vaccinarsi

L'Associazione Sportiva Dilettantistica Ciclistica VaccinarSì, nata all'interno delle attività del progetto VaccinarSì sostenuto dalla SItI (Società Italiana di Igiene), è un'associazione apolitica, non religiosa e senza scopo di lucro, che ha come obiettivo la promulgazione dell'attività fisica e delle vaccinazioni per un corretto stile di vita. In particolare le finalità dell'associazione sono la promozione, lo sviluppo e la diffusione dell'attività sportiva del ciclismo, intesa come mezzo di formazione psico-fisica e morale degli atleti tesserati

e dei soci, mediante la gestione di ogni forma di attività agonistica e ricreativa, comprendendo anche le attività culturali mirate ad una corretta informazione scientifica relativa alle vaccinazioni. Gli stessi obiettivi del portale vaccinarsi.org, creato per contrastare l'attuale disinformazione diffusa sul WEB in tema di vaccinazioni, che rappresenta un riferimento autorevole e affidabile per i cittadini, le famiglie e gli operatori sanitari interessati all'importante tema dei vaccini e delle vaccinazioni.

Vaccinarsi in veneto

Nell'ambito del Piano di Comunicazione Regionale sulla Prevenzione delle Malattie prevenibili con Vaccinazione previsto dalla Regione del Veneto con la DGR n 1564 del 16 Agosto 2014 per il biennio 2014-2015, è stato pubblicato il sito Vaccinarsi in Veneto (www.vaccinarsinveneto.org) finalizzato a diffondere una corretta informazione sulla prevenzione delle malattie infettive e a fornire, agli operatori direttamente interessati alla prevenzione nel Veneto, strumenti efficienti di produttività e di gestione. Il sito si appoggia a vaccinarsi.org per quanto riguarda le sezioni dedicate alle malattie infettive e alle schede dedicate alle vaccinazioni; sono poi presenti informazioni più specifiche per gli utenti veneti, dal calendario vaccinale regionale ai recapiti e orari degli ambulatori vaccinali regionali.

Conclusioni

La diffusione della contro-informazione attraverso Internet presenta un andamento "epidemico" e per contrastare il fenomeno occorre utilizzare gli stessi strumenti di comunicazione degli antivaccinatori (siti, blog, video). Il fenomeno della contro-informazione antivaccinale è diffuso in tutto l'Occidente, ma in Italia il problema è più grave per due ragioni. Nel nostro paese è carente la cultura scientifica della popolazione e vi è discordanza tra settori dello Stato (si emettono sentenze sul danno da vaccino prive di fondamento scientifico, in contrasto con la posizione ufficiale delle istituzioni sanitarie). Dal suo ingresso nel WEB VaccinarSi è stato visitato con costanza da un numero considerevole di utenti, che è via via aumentato anche senza una specifica campagna di divulgazione. Il successo di VaccinarSi si evidenzia anche dall'attuale buon posizionamento nel motore di ricerca di Google. I risultati di primi 3 anni di attività sono estremamente confortanti: si è passati da 10.000 accessi al mese in media nel primo anno ai 60000 accessi al mese attuali. Infine sarà importante e improcrastinabile investire risorse sui Social Network; se tre anni fa la battaglia per una corretta informazione sulle vaccinazioni si giocava tra portali e blog, oggi a dominare nel campo della comunicazione on line è soprattutto Facebook, dove purtroppo ancora le presenze istituzionali scarseggiano.



Bibliografia

- (1) Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in public health, 1900–1999 impact of vaccines universally recommended for children – United States, 1990–1998. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(12):243–8.
- (2) Zingg A, Siegrist M. Measuring people's knowledge about vaccination: developing a one-dimensional scale. *Vaccine*. 2012 May28;30(25):3771-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.03.014. Epub 2012 Mar 20.
- (3) García-Basteiro AL1, Alvarez-Pasquín MJ, Mena G, Llupíà A, Aldea M, Sequera VG, Sanz S, Tuells J, Navarro-Alonso JA, de Arísteguí J, Bayas JM. A public-professional web-bridge for vaccines and vaccination: user concerns about vaccine safety. *Vaccine*. 2012 May 28;30(25):3798-805. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.10.003. Epub 2011 Oct 24.
- (4) Betsch C1, Brewer NT, Brocard P, Davies P, Gaissmaier W, Haase N, Leask J, Renkewitz F, Renner B, Reyna VF, Rossmann C, Sachse K, Schachinger A, Siegrist M, Stryk M. Opportunities and challenges of Web 2.0 for vaccination decisions. *Vaccine*. 2012 May28;30(25):3727-33.
- (5) Betsch C, Renkewitz F, Betsch T, Ulshöfer C. The influence of vaccine-critical websites on perceiving vaccination risks. *J Health Psychol*. 2010 Apr;15(3):446-55.
- (6) Ward JK, Peretti-Watel P, Larson HJ, Raude J, Verger P. Vaccine-criticism on the internet: new insights based on French-speaking websites. *Vaccine*. 2015 Feb 18;33(8):1063-70.
- (7) Istat, Cittadini, Imprese e ICT (2015)
- (8) Kata A. A postmodern Pandora's box: anti-vaccination misinformation on the Internet. *Vaccine*. 2010 Feb 17;28(7):1709-16.
- (9) Censis. La cultura della vaccinazione in Italia: un'indagine sui genitori (2014)
- (10) M. Valsecchi, L. Speri, L. Simeoni, P. Campara, M. Brunelli. Indagine sui Determinanti del Rifiuto dell' Offerta Vaccinale nella Regione Veneto" 2011
- (11) Kata A. Anti-vaccine activists, Web 2.0, and the postmodern paradigm--an overview of tactics and tropes used online by the anti-vaccination movement. *Vaccine*. 2012 May28;
- (12) A. Poscia, A. Santoro, A. Collamati, A. G. de Belvis, W. Ricciardi, U. Moscato. Disponibilità e qualità delle informazioni presenti sul Web riguardo alle vaccinazioni. Revisione sistematica e implicazioni in Sanità Pubblica. *Ann Ig* 2011; 24: 1

SUMMARY

Vaccination is widely considered one of the greatest medical achievements of modern civilization; however, nowadays vaccines are victims of their own success and as the burden of Diseases Prevented by Vaccines has decreased, the risk of the vaccine is perceived to be greater than the risk of the disease. As Internet penetration increases, the web becomes a virtual place where health-related information is not only gathered but also actively expressed and shared. However, web-based content is not regulated and the spread of erroneous and misleading information cannot be monitored or limited. Five years ago, a large survey conducted by Regione Veneto reported that the Internet was the most used non-institutional source of information consulted by parents that decided not to vaccinate their children and at that time 67% of vaccine related websites had an anti-vaccination approach; furthermore institutional websites providing information on vaccines had a low ranking in the Internet search engines and were not easy to access or even not updated. In this context, the Italian Society of Hygiene and Preventive Medicine (SIItI) endorsed the VaccinarSì project in order to produce and disseminate evidence-based, solid, comprehensive, understandable, and updated information about vaccines, counterbalancing the misleading and erroneous information circulating on the web on the topic, to raise awareness among health authorities and institutions on the use of new media to disseminate health-related information and to promote immunization programs. The VaccinarSì project was launched in May 2013 and in three years of activity reached 1.371.168 single users, for a total of over three millions of page views. A facebook and a twitter account also were created.

VaccinarSì received the institutional patronage of the Italian Ministry of Health and the Italian Institute of Health, as well as that of numerous local health units and hospitals; it has also been certified by the Health On the Net foundation (HON). In the context of the VaccinarSì Project the Italian Society of Hygiene and Preventive Medicine (SIItI) has initiated collaborations with a number of Italian scientific societies involved in immunization programmes and policies, including the Italian Federation of Pediatricians (FIMP), the Italian Society of Paediatrics (SIP), and the Italian Federation of General Practitioners (FIMG).



11. Il mondo delle APP - informare, coinvolgere e ricordare

Il termine App è una abbreviazione del vocabolo informatico "applicazione" ovvero programma o software appositamente sviluppato per essere usato e installato nei dispositivi mobili quali cellulari, smartphone o tablet. Oggigiorno le App sono sempre più diffuse e utilizzate in tutti i settori. Negli ultimi anni le App hanno iniziato ad essere realizzate anche per l'ambito medico e il loro numero è in rapidissima espansione, tanto che oggi ci sono a livello mondiale circa 100.000 App per la salute (Research2Guidance, 2013).

Nel settore sanitario le App possono avere diverse funzioni e obiettivi: possono essere un supporto per l'attività medica (a livello del Servizio Sanitario ma anche del singolo medico o operatore sanitario) e per la diagnosi. Alcune App sono state sviluppate per facilitare la consultazione di informazioni sanitarie o per monitorare segni vitali (come la pressione arteriosa, il polso, il peso, il ciclo mestruale). Possono anche essere sviluppate per far ricordare, con specifici sistemi di allerta, appuntamenti sanitari, visite mediche, test diagnostici oppure la corretta assunzione di farmaci in caso di terapie lunghe (come l'autogestione delle malattie croniche). Infine, possono risultare utili per fornire maggiori informazioni sanitarie alle persone, renderle consapevoli dei loro possibili rischi e sensibilizzarle e coinvolgerle nelle attività di promozione della salute e prevenzione. Questi ultimi obiettivi sono alla base dello sviluppo delle

App per la lotta alle malattie infettive e nella promozione della prevenzione primaria per le vaccinazioni.

Di seguito sono illustrate le principali App italiane sviluppate per la prevenzione delle malattie infettive.

La prima App ad essere sviluppata nell'ambito delle vaccinazioni è stata **Planner delle vaccinazioni**. Questa App è una applicazione gratuita sviluppata dal Ministero della Salute con lo scopo generale di promuovere la profilassi vaccinale nel nostro Paese. In particolare, la App ha l'obiettivo di ricordare ai genitori l'approssimarsi delle vaccinazioni pediatriche e di controllare le vaccinazioni del proprio figlio direttamente su smartphone o tablet. La App indica quali vaccinazioni devono essere fatte al proprio figlio e quando in base al Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014. Inoltre costituisce un utile promemoria per ricordare le dosi di vaccini già somministrate al proprio figlio (http://www.salute.gov.it/portale/p5_0.jsp?lingua=italiano&id=56).

Per far funzionare questa applicazione occorre inserire pochi dati del proprio figlio (data di nascita e sesso). Dopo l'inserimento della data di nascita del bambino la App propone il periodo consigliato per effettuare la prima dose dei vaccini previsti per l'età pediatrica. Una volta inserita la data della

Nome App	Responsabile	Argomento	Riferimento Web
Planner delle vaccinazioni	Ministero della Salute	Calendario vaccinale	http://www.salute.gov.it/portale/p5_0.jsp?lingua=italiano&id=56
Liberi dalla Meningite	Comitato Nazionale contro la Meningite	Calendario vaccinale e meningite	http://www.liberidallameningite.it
PneumoRischio	Università degli Studi di Firenze e Università degli Studi di Genova	Calcolo del rischio potenziale di contrarre una malattia invasiva da pneumococco	https://www.pneumorischio.it/servizi/notizie/notizie_homepage.aspx
MyPED	Federazione Italiana Medici Pediatri	Informazioni sulla salute e il benessere dei bambini	
Influenza Puzzle	Ministero della Salute	Conoscenze sull'influenza	http://www.campagnainfluenza.it/2014/index.php
Influenzometro	Ministero della Salute	Sintomi dell'influenza	http://www.campagnainfluenza.it/2014/index.php
Vaccinometro	Ministero della Salute	Raccomandazioni per la vaccinazione antinfluenzale	http://www.campagnainfluenza.it/2014/index.php
Meteo Influenza	Ministero della Salute	Rischio di contrarre l'influenza	http://www.campagnainfluenza.it/2014/index.php
Si Viaggiare	Eni Saipem	Manuale sanitario per i viaggiatori internazionali	https://itunes.apple.com/it/app/si-viaggiare-hd/id643679117?mt=8
Viaggiare in Salute	ASL Milano Regione Lombardia	Rischi per i viaggiatori internazionali	http://www.viaggiainsalute.com
Influweb	Laboratorio di Epidemiologia Computazionale della Fondazione ISI (Istituto per l'Interscambio Scientifico)	Sorveglianza dell'influenza	https://www.influweb.it
Batti il 5	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e Accademia Nazionale di Medicina	Buona pratica per l'igiene delle mani	https://app.accm.org/le-app/batti-il-5-lite

prima vaccinazione effettuata, l'applicazione aggiorna il genitore sul periodo in cui effettuare i successivi richiami.

Per ogni vaccinazione è presente una breve scheda sul ciclo vaccinale, sull'eventuale richiamo e sul tipo di vaccino. Inoltre sono incluse informazioni sull'agente infettivo, sulla sua modalità di trasmissione, sulla sua contagiosità, il periodo di incubazione e sui sintomi causati dall'infezione.

È possibile personalizzare la App inserendo la foto del bambino e i riferimenti del pediatra di famiglia. In particolare l'indirizzo email del proprio medico può essere utile se, dopo la vaccinazione, si vuole informarlo.

Infine, è possibile prevedere il calendario vaccinale per più bambini.

La App prevede anche un risvolto ludico per i bambini che si sono appena vaccinati: dopo la vaccinazione, infatti, il bambino si può divertire insieme alla mamma a schiacciare sullo schermo virus e batteri con un dito, facendo comprendere l'importanza della vaccinazione anche ai più piccoli.

È bene ricordare che questa App non sostituisce il certificato ufficiale di vaccinazione.

La App *Planner delle vaccinazioni*, pertanto, può essere sicuramente utile per rendere i genitori più consapevoli e più partecipi alle vaccinazioni dei propri figli.

Una App gratuita, alternativa alla precedente e ben sviluppata, è **Liberi dalla Meningite** del Comitato Nazionale contro la Meningite (<http://www.liberidallameningite.it>). Questo Comitato è stato fondato da genitori di bambini colpiti dalla meningite che hanno deciso di realizzare questa App per informare le persone su questa devastante malattia, come riconoscerla velocemente e come prevenirla con la vaccinazione. Questa App, come la precedente, una volta inserita l'età del proprio bambino, permette alle mamme e ai papà di visualizzare con pochi click il libretto vaccinale del figlio con indicate tutte le vaccinazioni previste dal calendario del Piano Nazionale di Pre-

venzione Vaccinale 2012-2014. Nell'applicazione è prevista la possibilità di farsi inviare un promemoria per ricordare che è venuto il momento di effettuare una nuova vaccinazione. La App, inoltre, fornisce informazioni sulle vaccinazioni previste in base all'età del bambino oppure per tipo di vaccino. Inserendo la regione di residenza le informazioni risultano più puntuali e precise. La App include una sezione a quiz "Conosci la meningite?" per favorire le conoscenze sulla meningite giocando e una sezione sulle domande più frequenti. In particolare, sono incluse schede di approfondimento che spiegano in modo semplice, ma esaustivo, quali sono i tipi di meningite esistenti, come si trasmette il batterio che causa la malattia, quali sono i sintomi e i vaccini oggi disponibili che permettono di prevenirla.

Una App sicuramente interessante e utile per aumentare la sensibilità delle persone nei confronti del rischio di malattie invasive da pneumococco è **PneumoRischio**. Questa App è stata sviluppata dall'Università degli Studi di Firenze e dall'Università degli Studi di Genova. È un'applicazione innovativa e facile da usare, che con pochi *click* permette di calcolare il rischio potenziale di contrarre una malattia invasiva da pneumococco (es. polmoniti batteriemiche, meningiti e sepsi). Spesso, infatti, le persone non fanno di essere a rischio di contrarre le malattie da pneumococco ed è, quindi, importante sensibilizzarle in modo da prevenire quanto più possibile il loro sviluppo. Inoltre, l'obiettivo della App è di far prendere coscienza del possibile rischio alle persone e stimolarle a chiedere ulteriori informazioni al proprio medico di riferimento in merito alle malattie da pneumococco, alla loro gravità e frequenza e, soprattutto, come oggi è possibile prevenirla, anche grazie alla vaccinazione.

La sezione principale della App è costituita dal calcolo del rischio potenziale di contrarre una malattia invasiva da pneumococco. Questo calcolo, basato sui dati di rischio pubblicati in studi scientifici rigorosi, può essere fatto in modo molto sem-



plice e veloce, rispondendo a 16 domande (sesso, età, abitudine al fumo, abitudine a bere alcool, presenza di specifiche patologie, etc.). La App calcola il rischio globale della persona ma anche i singoli rischi per ogni fattore di rischio esaminato. Il rischio è visualizzato su una scala cromatica (giallo = rischio basso; arancione = rischio medio; rosso = rischio alto). Il calcolo rimane salvato all'interno del telefono o del tablet e può essere successivamente recuperato (ad esempio per mostrarlo al proprio medico curante). Infine, il calcolo può essere inviato per email ad un familiare, ad un amico oppure al proprio medico di riferimento.

Per aumentare la sensibilizzazione delle persone a questo rischio e tipo di patologie è possibile consigliare il calcolo ad un amico. La App contiene anche un'importante sezione informativa in cui vengono fornite notizie sulle malattie da pneumococco e chi è a rischio di sviluppare la malattia invasiva.

È importante ricordare che questa applicazione non ha l'obiettivo di fare una diagnosi, ma solo di calcolare il rischio potenziale di contrarre una malattia invasiva da pneumococco.

La App è scaricabile gratuitamente sui principali stores. Per coloro che preferiscono il pc ai tablet, è stata creata una pagina internet (www.pneumorischio.it/servizi/notizie/notizie_homepage.aspx) in cui è possibile effettuare il calcolo e trovare tutte le informazioni presenti nella App. Infine, sono state realizzate pagine Facebook, LinkedIn e Twitter specifiche. *PneumoRischio* ha ottenuto il secondo piazzamento ai Digital Awards 2015 di AboutPharma per i progetti rivolti ai pazienti sia per la categoria *Sensibilizzazione* che *Prevenzione delle patologie*, e il secondo piazzamento ai Digital Awards 2016 per la categoria *Miglior progetto sviluppato da istituzioni o associazioni di pazienti*.

Una delle App gratuite di recente disponibilità è *MyPED*. Questa App nasce dall'esigenza delle famiglie di avere informazioni corrette e sicure sulla salute e il benessere dei propri figli attraverso uno strumento intuitivo e rapido. Questa App è stata

sviluppata in collaborazione con la Federazione Italiana Medici Pediatri attraverso un *Board* Scientifico di esperti che ne cura i contenuti. L'obiettivo della App è di cercare di ridurre la distanza tra il pediatra e i pazienti, fornendo ai genitori consigli e informazioni accurate in funzione dell'età del proprio bambino. In particolare, *MyPED*, suddivisa in nove sezioni, permette di monitorare gli appuntamenti medici dei propri figli, come anche le sedute vaccinali, attraverso un sistema di *alert*, di fornire informazioni su farmacie, ospedali, scuole, centri antiveleni e associazioni di malattie rare e, infine, informazioni per la gravidanza e l'allattamento. Nella sezione *Mondo bimbi*, oltre a informazioni su alimentazione e *Cosa fare in caso di*, è inclusa un'ampia sezione su *Malattie infettive e vaccini*. In questa sezione, le malattie infettive vengono descritte e ne viene riportata la gravità e la frequenza, mentre per la parte relativa ai vaccini viene riportato il Calendario Vaccinale per la Vita e, per i vaccini disponibili, viene riportato il numero di dosi da somministrare e a quale età effettuare la vaccinazione, con specifiche informazioni sulla sicurezza e l'efficacia.

Sicuramente il valore aggiunto della App *MyPED* risiede nella sezione *Chiedi a PED*, in cui i genitori possono chiedere informazioni relative alla salute del proprio figlio, tra cui rispondere ai dubbi sulle vaccinazioni, ad un *team* di esperti pediatri, fornendo così la possibilità di un filo diretto tra le famiglie e i medici. *MyPED* ha ottenuto il secondo piazzamento ai Digital Awards 2016 di AboutPharma per i progetti rivolti ai pazienti per la categoria *Progetti per il miglioramento della qualità della vita e dell'aderenza alle terapie*.

Nell'ottica di utilizzare le App per incrementare le conoscenze della popolazione su specifiche malattie infettive, il Ministero della Salute ha sviluppato per l'influenza quattro App gratuite che dimostrano bene come questi nuovi strumenti mediatici possono essere utilizzati con scopi e ambiti diversi. In particolare, queste quattro App permettono di rispondere alle principali quattro necessità

informativa che ognuno di noi potrebbe avere sull'influenza: *Conosco l'influenza?*, *Ho l'influenza?*, *Quale è il rischio di contrarre l'influenza?* e *Mi devo vaccinare contro l'influenza?*.

Per rispondere alla prima domanda *Conosco l'influenza?* è stata sviluppata la App ***Influenza Puzzle***. Questa App (<http://www.campagnainfluenza.it/2014/index.php>), molto semplice, permette di verificare, giocando, le proprie conoscenze sull'influenza, di scoprire se si è in grado di riconoscerla e, soprattutto, di evitarla. Occorre rispondere Vero o Falso a sei semplici domande, come, ad esempio, "Si può trasmettere l'influenza anche solo con la vicinanza a un'altra persona" oppure "Solo chi manifesta già i sintomi dell'influenza può contagiare qualcuno". Solo dopo aver dato la risposta giusta si scopre una tessera di un puzzle. Il gioco del Vero-Falso, quindi, trasformato in un Puzzle Quiz permette a grandi e piccini di mettere alla prova le proprie conoscenze sull'influenza e, dunque, a promuovere la prevenzione verso questa infezione. La seconda App ***Influenzometro*** (<http://www.campagnainfluenza.it/2014/index.php>), invece, è stata sviluppata per fornire alle persone indicazioni su quali sono i reali sintomi dell'influenza. Infatti, questa App ha l'obiettivo di far capire alle persone se i sintomi che manifestano sono davvero quelli dell'influenza e se si tratta invece di un banale raffreddore oppure di altre infezioni tipiche del periodo invernale. Basta rispondere a sette semplici domande sulla comparsa di febbre, sull'intensità dei dolori, sulla presenza di brividi, sulla violenza dei sintomi, sul tipo di tosse e, infine, sulla comparsa di starnuti e mal di gola. Ogni domanda è completata della descrizione del sintomo e dalla sua correlazione con l'influenza. Alla fine compare un riassunto delle risposte fornite. Questa scheda potrà essere poi portata al proprio medico di riferimento. Solo il medico potrà fare la diagnosi di influenza. Tuttavia, imparare a riconoscere i veri sintomi dell'influenza è il primo passo per conoscere la malattia e per proteggere se stessi e le persone a noi vicine.

Se vogliamo sapere se ci dobbiamo vaccinare contro l'influenza possiamo utilizzare la App ***Vaccinometro*** (<http://www.campagnainfluenza.it/2014/index.php>). Questa App permette di sapere, in base alla propria categoria di appartenenza, se per noi è raccomandabile il ricorso alla vaccinazione antinfluenzale oppure se sono previste altre raccomandazioni. Le categorie di appartenenza previste dalla App sono: adulti con età pari o superiore ai 65 anni, persone con età compresa tra 6 mesi e 65 anni (con patologie oppure senza patologie), bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico a rischio di sindrome di Reye in caso di infezione influenzale, donne in gravidanza che all'inizio della stagione influenzale si trovano o meno nel 2° e 3° trimestre di gravidanza, ricoverati lungodegenti, familiari in contatto con soggetti a rischio, medici e addetti a servizi di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori, persone per motivi di lavoro a contatto con animali potenzialmente fonte di infezione da virus influenzali non umani. Cliccando sulle suddette categorie la App può raccomandare il ricorso alla vaccinazione antinfluenzale e fornire ulteriori indicazioni per effettuarla (con informazioni sull'efficacia, quando vaccinarsi, vere e false controindicazioni, dove trovare il vaccino) e per quali categorie di persone il vaccino è offerto gratuitamente. Nel caso in cui il ricorso alla vaccinazione antinfluenzale non sia raccomandato (come ad esempio per le persone con età compresa tra i 6 mesi e i 65 anni di età senza patologie) la App comunque riporta utili consigli per prevenire l'influenza: lavarsi spesso le mani, coprire bocca e naso quando si starnutisce o si tossisce, restare a casa alla comparsa dei primi sintomi influenzali e usare le mascherine quando si hanno i sintomi influenzali in ambienti sanitari. L'ultima App, ***Meteo Influenza*** (<http://www.campagnainfluenza.it/2014/index.php>), ha l'obiettivo di far sapere a ognuno di noi quanto sia a rischio di contrarre questa infezione. Questa App, infatti, permette di calcolare il rischio di contrarre l'in-



fluenza in base alla settimana dell'anno e ci permette di scoprire se questo rischio è più o meno alto. Il calcolo viene elaborato sulla base della media ponderata settimanale dei casi di influenza ogni mille assistiti registrati in Italia nelle ultime stagioni invernali in base al Bollettino Influnet (<http://www.iss.it/iflu/index.php?lang=1>). E' inoltre possibile calcolare il livello di rischio di contrarre l'influenza per fasce di età (0-4 anni, 5-14 anni, 15-64 anni e >64 anni). Purtroppo la App non è stata più aggiornata ed è possibile scegliere le settimane invernali fino a maggio 2014. Sul sito <http://www.campagnainfluenza.it> del Ministero della Salute è possibile estendere il calcolo del rischio di contrarre l'influenza fino a marzo 2015. Pertanto, questa App risulta oggi poco utile, ma viste le sue grandi potenzialità sarebbe sicuramente auspicabile un suo aggiornamento.

Sul sito <http://www.campagnainfluenza.it>, oltre a scaricare le quattro App sviluppate dal Ministero della Salute, è possibile trovare tantissime informazioni su questa infezione, sui principali metodi per prevenirla e, infine, sulla vaccinazione antinfluenzale. Il sito include anche una sezione Test in cui, giocando, è possibile valutare le proprie conoscenze sull'influenza rispondendo a sei test interattivi con risposta immediata per gestire il problema influenza in gravidanza, sul lavoro, a casa, con i bambini e nelle persone anziane.

Molte App oggi disponibili sono state sviluppate per affrontare i viaggi in tutta tranquillità e sicurezza. In questa ottica è stata realizzata la App gratuita **Si Viaggiare** (<https://itunes.apple.com/it/app/si-viaggiare-hd/id643679117?mt=8>) che risulta di estrema utilità se si sta organizzando un viaggio all'estero, cercando di valutare i possibili rischi derivanti in base alla destinazione scelta. Infatti, questa App è un manuale sanitario in formato elettronico per i viaggiatori internazionali, sviluppato dalla Eni Saipem. Nel manuale sono fornite utili informazioni sui rischi cui possono andare incontro i viaggiatori (dalla cinetosi, ovvero la malattia da movimento, alla sindrome da fuso

orario, alla trombosi ed embolia, fino ai morsi e alle punture di animali), con importanti indicazioni pratiche per cercare di ridurre questi stessi rischi. La App include, inoltre, pratiche informazioni sui possibili rischi climatici (da calore, freddo oppure da altitudine) e, soprattutto, di quelli infettivi. Per questi ultimi, suddivisi tra i principali virus, batteri e parassiti, è fornita una descrizione della malattia che causano e talvolta della loro localizzazione a livello mondiale e, soprattutto, sui principali metodi di prevenzione. Per ogni Paese è prevista una scheda con indicazione delle vaccinazioni obbligatorie e quelle raccomandate ed eventuali altri consigli per la salute del viaggiatore. La App prevede anche tre sezioni che possono essere personalizzate dall'utente (Il mio diario, Profilassi e Scadenziario Certificati). In queste parti l'utente può inserire i dati che ritiene più utili per il proprio viaggio. Infine la App contiene un quiz per testare le conoscenze geografiche dell'utente. Un'altra App gratuita specificatamente sviluppata per il viaggiatore internazionale è **Viaggiare in Salute** (<http://www.viaggiainsalute.com>) realizzata dalla ASL Milano Regione Lombardia. Questa App è suddivisa in cinque sezioni: *Rischi*, *Mappe*, *Profilassi*, *Check In* e *Consigli*. Nella sezione *Rischi* sono fornite le più importanti informazioni sulle principali malattie causate dagli insetti (malaria, febbre gialla, dengue, encefalite giapponese, encefalite da zecche e le principali protezioni da utilizzare contro gli insetti), alimenti (diarrea del viaggiatore, epatite A, febbre tifoide, colera) e dovute all'ambiente (mare, montagna, morsi di animali e sesso). In questa sezione sono inseriti anche tre video esplicativi in cui sono forniti i principali consigli e le più importanti informazioni per ridurre tali rischi. Nella sezione *Mappe* vengono proposte le mappe di distribuzione a livello mondiale delle principali malattie infettive e specifiche informazioni per ogni paese. Nella sezione *Profilassi* sono inserite informazioni sulle principali vaccinazioni consigliate per i viaggiatori. In caso di ulteriori dubbi da questa pagina è possibile poi

collegarsi al sito web VaccinarSi (www.vaccinarsi.org). Sono inoltre specificate informazioni sulla profilassi specifica per i bambini che viaggiano, sulla profilassi della malaria e un utile Tutor che aiuta a seguire la profilassi antimalarica tramite *reminder*. Nella sezione *Consigli* vengono forniti consigli in caso di colpo di calore, diarrea, febbre, terapia della malaria, aereo e punture di animali.

Una App gratuita diversa dalle precedenti è *Influweb* (<https://www.influweb.it>). Questa App, infatti, non ha una diretta utilità per le persone che la adoperano ma ha l'importante obiettivo di supportare gli attuali sistemi nazionali di sorveglianza dell'influenza. Questa App rientra in un progetto scientifico del Laboratorio di Epidemiologia Computazionale della Fondazione ISI (Istituto per l'Interscambio Scientifico) di Torino, portato avanti anche in altri paesi europei. Aderendo su base volontaria al progetto tramite la App, i ricercatori ricevono informazioni sull'andamento epidemiologico dell'influenza in Italia. Infatti, viene chiesto all'utente di segnalare ogni settimana i propri sintomi, anche quando il soggetto sta bene. I dati raccolti con la App permettono di fare dei report sulla diffusione dell'influenza in Italia settimana per settimana e creare e aggiornare delle mappe colorate con indicazione delle zone in cui l'influenza è più frequente.

Infine, la App **Batti il 5** (<https://app.accmed.org/le-app/batti-il-5-lite>) è una applicazione sviluppata per incrementare la buona pratica per l'igiene delle mani. In particolare, la App, realizzata dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù insieme all'Accademia Nazionale di Medicina, è un percorso didattico per gli operatori sanitari per ridurre il rischio di trasmissione delle infezioni tramite le mani. La App contiene una sezione sulle caratteristiche della flora batterica presente sulle mani, sulle modalità di trasmissione e sulle principali regole per una corretta igiene delle mani. In particolare, sono presenti filmati che illustrano in modo dettagliato come eseguire le diverse proce-

sure per una corretta igiene delle mani. La App poi contiene una divertente sezione chiamata *Bocca della verità* che permette di verificare la pulizia della nostra mano poggiandola semplicemente sul display del tablet e rispondendo ad alcune domande dopo l'analisi della flora presente sulla mano.

Anche se rivolta specificatamente al personale sanitario, questa App può essere un utilissimo mezzo di sensibilizzazione per tutte le persone sul rilevante ruolo delle mani nella trasmissione delle infezioni e sull'importanza della corretta modalità del lavaggio delle mani per ridurre grandemente il rischio.

Quelle sopra descritte sono le principali App oggi disponibili in Italia in tema di malattie infettive e loro prevenzione. Visto il *trend* in continua crescita esponenziale di questo importante e rilevante mezzo mediatico, ci possiamo aspettare che molte altre App saranno sviluppate nel prossimo futuro. Occorre però considerare che, contemporaneamente, ogni anno si diffondono nuove conoscenze sulle malattie infettive, sulle migliori modalità per prevenirle e, soprattutto, sui vaccini. Pertanto, in un mercato in rapidissima evoluzione, affinché queste App siano veramente efficaci e utili occorre che siano quanto più possibile aggiornate.

Molte sono anche le App oggi disponibili in inglese oppure in altre lingue. Queste App possono essere sicuramente utili se l'applicazione ha l'obiettivo di far conoscere una specifica malattia, i suoi sintomi, i suoi modi di trasmissione e metodi generici di prevenzione. Se la App, invece, ha lo scopo di fornire specifiche informazioni, come la diffusione dell'infezione a livello locale, gli interventi di prevenzione attuati oppure la raccomandazione vaccinale, possono risultare di nessuna utilità nel contesto italiano.

In quasi tutte le App è presente un aspetto ludico utilizzato come mezzo per sensibilizzare le persone verso determinate tematiche sanitarie. Esistono poi veri e propri giochi scaricabili sui principali



stores sviluppati in ambito medico che hanno generalmente lo scopo di distruggere, con vari mezzi, alcuni tipi di agenti patogeni. Questi giochi sono sicuramente un ulteriore mezzo utile per far prendere coscienza di determinate patologie alle persone, anche ai soggetti più piccoli.

Concludendo, oggi abbiamo a disposizione nuovi strumenti, come le App, per incrementare le conoscenze delle persone sulle malattie infettive e il

rischio ad esse correlato. Questi strumenti costituiscono anche un'ottima opportunità per diffondere corrette informazioni su come è possibile prevenire molte infezioni e, soprattutto, per sensibilizzare la popolazione sull'importanza della vaccinazione.

Sitografia/Bibliografia

- Research2Guidance. Mobile Health Market Report 2013-2017, <http://research2guidance.com/product/mobile-health-market-report-2013-2017>. 2013
- Planner delle vaccinazioni - http://www.salute.gov.it/portale/p5_0.jsp?lingua=italiano&id=56
- Liberi dalla Meningite - <http://www.liberidallameningite.it>
- PneumoRischio - https://www.pneumorischio.it/servizi/notizie/notizie_homepage.aspx
- Influenza Puzzle - <http://www.campagnainfluenza.it/2014/index.php>
- Influenzometro - <http://www.campagnainfluenza.it/2014/index.php>
- Vaccinometro - <http://www.campagnainfluenza.it/2014/index.php>
- Meteo Influenza - <http://www.campagnainfluenza.it/2014/index.php>
- Si Viaggiare - <https://itunes.apple.com/it/app/si-viaggiare-hd/id643679117?mt=8>
- Viaggiare in Salute - <http://www.viaggiainsalute.com>
- Influweb - <https://www.influweb.it>
- Batti il 5 - <https://app.accmed.org/le-app/batti-il-5-lite>

12. La frontiera delle nuove patologie che si possono combattere e debellare con le vaccinazioni

Introduzione

Le nuove conoscenze acquisite in campo epidemiologico e il progresso nell'ambito della biologia/immunologia molecolare e della bioinformatica che, ha consentito il perfezionamento di tecniche innovative come la vaccinologia inversa (*reverse vaccinology*), hanno portato allo sviluppo di nuovi e sorprendenti vaccini. Il vaccino per l'Herpes Zoster, i nuovi vaccini meningococcici, il vaccino quadrivalente influenzale e il vaccino nonavalente per il Papillomavirus umano sono nuove opportunità di salute per la popolazione e una sfida per la Sanità Pubblica.

Vaccino per l'Herpes Zoster

L'Herpes Zoster (HZ) è causato dalla riattivazione del virus della varicella-zoster (VZV). L'infezione primaria causa la varicella. Un'importante caratteristica del virus è che esso non è completamente eliminato dall'organismo umano, rimane latente e si può riattivare nel corso della vita in circa il 10-30% dei soggetti generando l'HZ. L'HZ è caratterizzato da rash cutaneo accompagnato da dolore. Nonostante gli avanzamenti della ricerca, il meccanismo di riattivazione del virus non è ancora completamente conosciuto (Grinde B., 2013); ciò che è noto è che il declino dell'immunità cellulo-

mediata, legato all'invecchiamento, determina un incremento della frequenza e della gravità della malattia (Kawai K., 2014). L'aumento dell'età è associato anche alle complicanze che HZ può generare. La più comune è la nevralgia post-herpetica (NPH), conseguenza del danno nervoso, caratterizzata da dolore che persiste per almeno tre mesi dalla comparsa del rash (Johnson R.W., 2014). Numerosi studi hanno mostrato che la NPH compromette seriamente la qualità di vita dei pazienti provocando disabilità fisiche e stress emotivo e condizionando le attività quotidiane (Kawai K., 2014; Johnson R.W., 2010). Il rischio di sviluppare NHP varia dal 5 al 30% dei casi di HZ e il rischio aumenta con l'età (Kawai K., 2014). Anche i soggetti con malattie autoimmuni, immunodeficienze congenite o acquisite, insufficienza renale, cancro e diabete mellito hanno un rischio superiore di sviluppare HZ rispetto alla popolazione generale (Hata A., 2011). Poiché VZV è un patogeno umano ubiquitario, HZ è una malattia comune che genera un elevato impatto clinico, sociale ed economico (Panatto D., 2015). Globalmente l'incidenza annuale varia dal 3 al 5 per 1.000 abitanti, aumenta fino al 6 – 8 per 1.000 nei sessantenni e all'8 – 12 per 1.000 negli ottantenni (Kawai K., 2014). L'elevato impatto della malattia ha portato allo sviluppo e alla commercializzazione di un vaccino vivo attenuato. Nel 2006 US Food and Drug Ad-



ministration (FDA) e European Medicine Agency (EMA) hanno autorizzato il vaccino per Herpes Zoster contenente il VZV attenuato e capace di suscitare una risposta cellulo-mediata nei soggetti di età ≥ 60 anni. Successivamente, l'EMA ha autorizzato il vaccino anche per i soggetti di età $>$ di 50 anni. Il vaccino è somministrato in singola dose e può essere co-somministrato con il vaccino influenzale inattivato. Gli studi clinici hanno dimostrato che il vaccino è sicuro ed efficace. Uno studio controllato randomizzato che ha coinvolto soggetti di età ≥ 60 anni ha dimostrato un'efficacia del 51,3% e del 66,5% nel ridurre l'incidenza di HZ e NPH, rispettivamente (Oxman M.N., 2005). Un altro studio ha dimostrato la capacità del vaccino di ridurre significativamente l'incidenza di HZ anche negli adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni (Efficacia vaccinale = 69,8%) (Schmader K.E., 2012). Successivamente alcuni studi hanno valutato l'efficacia sul campo in soggetti di età ≥ 60 anni confermando la capacità del vaccino di ridurre l'incidenza della malattia. Tseng et al. hanno dimostrato che il vaccino era associato a una riduzione del 55% dell'incidenza di HZ (Tseng H.F., 2011) e Langan et al. hanno constatato una effectiveness del vaccino del 48% per HZ e del 59% per NPH (Langan S.M., 2013). Un altro vaccino per HZ è in fase di sperimentazione. Si tratta di un vaccino a subunità adiuvato di cui gli studi clinici di fase II hanno mostrato un buon profilo di sicurezza e la capacità di suscitare una robusta risposta immunitaria determinando una riduzione significativa del rischio di HZ nei soggetti di età ≥ 50 anni (Lal H., 2015). Sulla base degli ottimi risultati di sicurezza ed efficacia del vaccino per Herpes Zoster l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha raccomandato la vaccinazione e ha consigliato agli Stati di introdurre programmi di immunizzazione. In USA e in Canada la vaccinazione è raccomandata a partire dai 60 anni di età rispettivamente dal 2006 e dal 2010. In Europa la vaccinazione è raccomandata nel Regno Unito (70 – 78 anni), in

Olanda (≥ 65 anni), in 3 regioni della Germania (≥ 50 anni), in Austria (≥ 50 anni), in Grecia (≥ 60 anni) e in Francia (65-74 anni). In Italia, in attesa dell'approvazione del nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale, alcune Regioni (Liguria, Sicilia, Calabria, Veneto e Friuli Venezia Giulia) hanno introdotto la vaccinazione in regime di offerta attiva e gratuita.

Gli interventi di Sanità Pubblica che promuovono la qualità della vita degli anziani sono auspicabili, anche a fronte del fatto che la popolazione anziana sta crescendo rapidamente in tutto il mondo e in particolare nei Paesi sviluppati. Infatti, si ipotizza che nei prossimi decenni la proporzione di soggetti con età $>$ di 60 anni raddoppierà raggiungendo più del 20% della popolazione totale (Kawai K., 2014). Questo trend è ancora più marcato in Italia, dove si registra la più alta percentuale di anziani tra i Paesi europei.

Nuovi vaccini contro il meningococco

Neisseria meningitidis è una delle principali cause di malattia invasiva batterica (Rosenstein N.E., 2011). Sebbene rara nei Paesi sviluppati, la malattia invasiva meningococcica determina un elevato impatto clinico, sociale ed economico in particolare dovuto alla sua letalità (circa il 10%) e al gran numero di soggetti che sopravvivono con gravi sequele permanenti (circa il 40% dei soggetti colpiti dalla malattia hanno almeno una sequela) (Wang B., 2014). In Italia l'incidenza media della malattia è di 0,29 casi per 100.000 (Istituto Superiore di Sanità, 2016).

La vaccinazione è lo strumento più efficace per contrastare la malattia (Panatto D., 2011); infatti, dopo l'introduzione nei calendari vaccinali europei del vaccino coniugato contro il meningococco C, l'incidenza dei casi di malattia è diminuita drasticamente (Halperin S.A., 2012). Pertanto, il recente sviluppo di vaccini quadrivalenti coniugati contro i sierogruppi A, C, W-135, Y (Me-

nACWY) e di un vaccino a 4 componenti contro il sierogruppo B (4CMenB) rappresenta un ulteriore passo avanti verso l'eliminazione di questa temibile malattia.

I vaccini meningococcici tetravalenti coniugati sono stati sviluppati con l'obiettivo di stimolare la memoria immunologica, di conferire un'immunità durevole anche ai bambini piccoli, di ridurre lo stato di portatore sano e di indurre un'immunità di gregge (Bröker M., 2009).

Attualmente, nel mondo sono disponibili tre vaccini tetravalenti coniugati, due dei quali sono autorizzati in Europa (MenACWY- CRM₁₉₇ e MenACWY-TT).

In Europa MenACWY- CRM₁₉₇ è indicato per prevenire l'insorgenza di patologie invasive in bambini di età ≥ 2 anni, adolescenti e adulti. La scheda tecnica prevede una dose singola. Sono stati condotti numerosi studi clinici per determinare la sicurezza, la tollerabilità e l'immunogenicità di vaccino che hanno coinvolto bambini, adolescenti e adulti (Halperin A., 2010, Jackson L.A., 2009, Reisinger K.S., 2009). I risultati di questi studi evidenziano che una singola dose di vaccino stimola un'elevata risposta immunologica per tutti e 4 i sierogruppi. È importante sottolineare che il vaccino è in grado di stimolare la memoria immunologica, infatti i soggetti ri-vaccinati hanno mostrato una robusta risposta alla dose di richiamo (Block S.L., 2015).

MenACWY-TT è autorizzato in Europa, Canada, Australia e in alcuni Paesi dell'Africa e dell'Asia in singola dose a partire dal 12° mese d'età. La sua sicurezza e immunogenicità sono stati ampiamente studiati in diversi gruppi d'età. In bambini, adolescenti e adulti gli studi clinici hanno evidenziato un buon profilo di sicurezza e dimostrato un'elevata immunogenicità (Østergaard L., 2012, Vesikari T., 2011, CDC - Centers for Disease Control and Prevention-, 2010, Jackson L.A., 2009).

In Italia, il nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale raccomanda di vaccinare tutti i soggetti

al 13° mese di vita con il vaccino contro il meningococco C e gli adolescenti (12-14 anni) con quello quadrivalente. Molte Regioni italiane hanno già recepito questa importante opportunità di prevenzione (ad es. Liguria, Toscana, Puglia).

Il vaccino multicomponente contro il meningococco B è il primo vaccino nella storia sviluppato grazie alla reverse vaccinology con l'obiettivo di offrire un'ampia protezione verso i numerosi ceppi di Meningococco B (MenB) circolanti nel mondo (Gasparini R., 2014).

Per conoscere l'immunogenicità, la sicurezza e la tollerabilità del vaccino sono stati condotti numerosi studi clinici che hanno coinvolto bambini, adolescenti e adulti (Toneatto D., 2011; Toneatto D.a, 2011; Santolaya M.E., 2012; Santolaya M.E., 2013; Snape M.D., 2010; Snape M.D., 2013; Snape M.D.a, 2013; Gossger N., 2012; Vesikari T., 2013; Kimura A., 2011; Findlow J., 2010). Per quanto riguarda l'immunogenicità, gli studi clinici hanno evidenziato un'ottima risposta anticorpale. Per esempio, uno studio multicentrico di fase III (Vesikari T., 2013), condotto su 3.630 bambini di 2 mesi, ha mostrato che l'84-100% dei soggetti sviluppava titoli anticorpali protettivi verso i componenti del vaccino. Altrettanto soddisfacente è stata la capacità di indurre memoria immunologica, infatti dopo una dose di richiamo il 95-100% dei bambini presentava titoli anticorpali protettivi. Non è stata osservata alcuna interferenza clinicamente significativa con gli altri vaccini dell'infanzia come il vaccino esavalente. Analogamente, il vaccino si è mostrato altamente immunogeno negli adolescenti: il 99-100% dei vaccinati era protetto sia dopo 2 sia dopo 3 dosi. Anche a distanza di 6 mesi dall'ultima dose la percentuale dei soggetti protetti rimaneva alta (91-100%) (Santolaya M.E., 2012). In tutti gli studi clinici (Gasparini R., 2014), il vaccino ha presentato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità. Nei bambini d'età 0-2 anni, quando co-somministrato con altri vaccini, si è osservato un incremento di reattogenicità (Vesikari T., 2013).



Sono presenti in letteratura anche evidenze iniziali di efficacia sul campo del vaccino contro il meningococco B (McNamara L.A., 2015). In particolare, in seguito ad un focolaio epidemico, sostenuto da MenB e avvenuto nel 2013-2014 in un'università statunitense, nessun caso di malattia è stato osservato tra i soggetti che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino. Un altro aspetto importante associato con l'efficacia del vaccino è la copertura potenziale nei confronti dei ceppi circolanti: il vaccino è, infatti, in grado di proteggere contro almeno l'87% dei ceppi di MenB circolanti in Italia (Vogel U., 2013). Inoltre, è stato suggerito (Hong E., 2013) che con il vaccino contro il meningococco B potrebbe proteggere, almeno in parte, contro altri sierogruppi, dal momento che la maggior parte dei meningococchi patogeni esprimono gli antigeni presenti nel vaccino (Ladhani S.N., 2016). Questa possibilità potrebbe aumentare ulteriormente l'efficacia del vaccino contro il meningococco B nel prevenire i casi di malattia meningococcica.

Sulla base degli ottimi risultati di sicurezza ed efficacia, il vaccino è stato autorizzato per i soggetti di età \geq ai 2 mesi d'età in Europa, USA, Canada e Australia. In Italia, ad oggi, alcune Regioni (Liguria, Puglia, Basilicata, Veneto, Sicilia, Friuli Venezia Giulia, Trentino, Calabria, Toscana) hanno recepito l'importanza di utilizzare questa nuova opportunità di prevenzione e hanno inserito la vaccinazione nel calendario vaccinale nel primo anno di vita in regime di offerta attiva e gratuita. E' auspicabile che a breve tutte le Regioni italiane introducano questa vaccinazione per ridurre drasticamente i casi di malattia invasiva meningococcica poichè più del 60% dei casi in Italia è sostenuto da questo sierogruppo (Istituto Superiore di Sanità, 2016).

Un altro vaccino bivalente contro il meningococco B (rLP2086) è stato recentemente approvato negli Stati Uniti per l'uso nei soggetti di età compresa tra i 10 e i 25 anni di età. La sua scheda tecnica prevede 3 dosi somministrate a 0, 2 e 6 mesi (Shirley M.,

2015). L'immunogenicità e la sicurezza del vaccino sono state valutate in diversi studi clinici (Ostergaard L., 2016; Senders S., 2016; Vesikari T_a., 2015; Vesikari T., 2016; Reiner D.M., 2016) che hanno mostrato la capacità del vaccino di stimolare un'intensa risposta immunologica dopo 2 dosi e un ulteriore incremento del titolo anticorpale dopo la terza. Il vaccino è sicuro e ben tollerato.

Il nuovo vaccino antinfluenzale tetravalente

L'influenza è una patologia causata da un virus che, pur avendo nella maggioranza dei casi un decorso benigno, può causare gravi complicanze come polmoniti, pericarditi, miocarditi e complicanze neurologiche in alcune categorie a rischio (soggetti anziani, donne in gravidanza, bambini con età inferiore a 5 anni e persone affette da patologie croniche) (Bekkat-Berkani R., 2016).

L'influenza rappresenta uno dei principali problemi di Sanità Pubblica, poiché le epidemie stagionali colpiscono il 5-10% della popolazione generando un importante danno socio-sanitario. La vaccinazione è il mezzo più efficace per prevenire l'insorgere della malattia e delle sue complicanze (CDC, 2013). Poichè, i virus influenzali possono andare incontro a modifiche è necessario aggiornare ogni anno la composizione del vaccino e immunizzare la popolazione a rischio. A tal fine ogni anno l'OMS definisce i ceppi virali da includere nei vaccini considerando i dati ottenuti dal Sistema di Sorveglianza e Risposta Globale all'Influenza.

Negli ultimi 30 anni, le epidemie influenzali stagionali sono state caratterizzate principalmente dalla circolazione dei tipi virali A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria e B/Yamagata. Poiché la maggior parte dei vaccini disponibili sono trivalenti, solo uno dei due *lineage B* è incluso nel vaccino e, pertanto, quando in una stagione influenzale circola un virus B diverso da quello contenuto nel vaccino trivalente, l'efficacia vacci-

nale si riduce (Graaf Hd., 2015).

La disponibilità di un vaccino inattivato tetravalente che contenesse entrambi i *lineage* di virus B era molto attesa e la sua recente autorizzazione ha rappresentato un importante passo avanti per aumentare l'efficacia della prevenzione per la patologia influenzale.

Il nuovo vaccino antinfluenzale tetravalente inattivato è stato registrato in Italia per la prima volta nella stagione influenzale 2014-2015 ed è indicato per l'immunizzazione dei soggetti dai 3 anni d'età. In particolare, per gli adulti è indicata una dose singola, mentre per i bambini di età inferiore a 9 anni, che non siano stati precedentemente vaccinati, è indicata una seconda dose ad almeno 4 settimane di distanza dalla prima (AIFA -Agenzia Italiana del Farmaco-, 2016).

I numerosi studi condotti in bambini e adulti hanno dimostrato che il vaccino tetravalente è paragonabile a quello trivalente dal punto di vista della sicurezza e tollerabilità. Per quanto riguarda l'efficacia, uno studio condotto su 3.000 soggetti di 3-17 anni ha confermato la non inferiorità del vaccino quadrivalente rispetto al trivalente e la superiore immunogenicità per il ceppo B aggiuntivo (Domachowske J.B., 2013). Ottimi risultati in termini di immunogenicità e sicurezza sono stati ottenuti anche negli adulti (Kieninger D., 2013). Studi clinici controllati per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia sono stati condotti anche in bambini piccoli dai 6 ai 35 mesi e si attende a breve la pubblicazione dei risultati.

Data la recente immissione sul mercato del vaccino quadrivalente, studi di efficacia sul campo sono attesi in futuro. Inoltre, studi di modellistica matematica, di farmaco-economia e report di Health Technology Assessment (HTA) hanno dimostrato che il vaccino quadrivalente è in grado di offrire una più ampia protezione verso l'influenza di tipo B e di fornire benefici clinici ed economici aggiuntivi rispetto ai vaccini trivalenti (Kheiraoui F., 2015).

Il nuovo vaccino nonavalente per il Papillomavirus umano (HPV)

L'infezione persistente da Papillomavirus umano (HPV) è associata a numerose condizioni patologiche che includono tumori della cervice, vaginali, vulvari, del pene, anali, orofaringei e i condilomi genitali. Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato la presenza del virus anche in tumori del colon retto e della mammella. E' noto che l'infezione da HPV è la causa necessaria, anche se non sufficiente, per lo sviluppo del tumore invasivo della cervice; infatti, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha classificato i genotipi 16 e 18 come cancerogeni per la cervice uterina già dal 1995. Nel 2011 il gruppo di virus ad alto rischio è stato ampliato includendo HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 (IARC, 2011). Per contrastare l'elevato impatto sanitario e sociale legato alle patologie HPV- correlate, la ricerca si è focalizzata sullo sviluppo di vaccini preventivi sicuri ed efficaci. Nel 2006 e 2007 sono stati autorizzati e commercializzati due vaccini ottenuti con tecniche innovative di biologia molecolare, capaci di conciliare sicurezza ed elevata efficacia (Wang J.W., 2013). Il vaccino bivalente contiene i ceppi ad alto rischio oncogeno HPV 16 e 18 e il vaccino quadrivalente include, oltre ai ceppi 16 e 18, anche i ceppi 6 e 11 a basso rischio oncogeno, responsabili del 90% dei condilomi ano-genitali. Attualmente, questi vaccini sono inclusi nei programmi nazionali di prevenzione di 66 Paesi (Kash N., 2015). Grazie all'introduzione di questi vaccini, si prevede un'importante riduzione della frequenza delle patologie associate ai tipi di HPV vaccinali. Tale previsione è già stata confermata da alcuni studi di efficacia sul campo condotti dopo l'avvio dei programmi vaccinali che hanno dimostrato una riduzione significativa dei condilomi in entrambi i sessi e delle lesioni tumorali cervicali, delle atipie citologiche e della frequenza delle nuove infezioni causate dai ceppi HPV contenuti nel vaccino nelle femmine (Ali H., 2013; Tabrizi



S.N., 2012, Sonnenberg P., 2013). Studi internazionali riportano che i più comuni sierotipi coinvolti nello sviluppo dei tumori HPV-correlati, oltre al 16 e al 18, sono il 31, 33, 35, 45, 52 e 58 (de Sanjosé S., 2012; Serrano B., 2012). Pertanto, al fine di fornire una più ampia ed efficace protezione, è stato sviluppato un vaccino non-avalente (HPV9) contenente, oltre ai tipi di HPV presenti nel vaccino quadrivalente i sierotipi ad alto rischio 31/33/45/52/58 (Riethmuller D., 2015). Questo vaccino si è dimostrato immunogeno e sicuro (Joura E.A., 2015; Schilling A., 2015; Castellsagué X., 2015; Van Damme P., 2015; Vesikari T., 2015; Luxembourg A., 2015; Luxembourg A.a, 2015; Kosalaraksa P., 2015) ed è stato autorizzato negli Stati Uniti a dicembre 2014 e in Europa a marzo 2015. E' indicato per l'immunizzazione di femmine e maschi dai 9 anni d'età. L'efficacia massima si ottiene dopo tre somministrazioni intramuscolo eseguite a 0, 2 e 6 mesi. Il profilo di sicurezza è risultato sovrapponibile rispetto al vaccino quadrivalente per quanto riguarda le reazioni sistemiche e ha evidenziato un lieve aumento delle reazioni locali (Joura E.A., 2015). Per quanto riguarda l'efficacia, gli studi clinici hanno dimostrato la non inferiorità di HPV9 verso il vaccino quadrivalente per i sierotipi in comune. Inoltre, HPV9 ha dimostrato un'efficacia del 96,7% nel prevenire l'incidenza combinata di lesioni precancerose cervicali, vaginali e vulvari causate dai 5 ulteriori tipi oncogeni inclusi nel vaccino. Il vaccino è risultato efficace (96,0%) contro l'infezione persistente causata dai sierogruppi di HPV 31, 33, 45, 52, 58 dopo sei mesi (Joura E.A., 2015). In conclusione, la vaccinazione con il vaccino non-avalente potrebbe determinare un beneficio per entrambi i sessi riducendo del 19% l'incidenza dei cancri HPV-correlati (Hartwig S., 2015).

A fronte della riduzione del costo dei vaccini, della prossima disponibilità del vaccino non-avalente e della necessità di fornire la massima copertura nella popolazione, il nuovo Piano Nazionale Pre-

venzione Vaccinale suggerisce la vaccinazione universale in età pre-adolescenziale.

Conclusioni

Molti dei vaccini, tuttora disponibili, sono stati sviluppati sulla base dei tre principi formulati da Louis Pasteur verso la fine dell'Ottocento: isolare, inattivare e iniettare. Questa strategia, alla base della "vaccinologia classica", ha permesso e permette di salvare milioni di vite, tant'è vero che la vaccinazione è riconosciuta come una delle scoperte chiave dell'umanità e uno dei principali strumenti per promuovere il welfare globale. Negli ultimi 20 anni, la "vaccinologia" ha fatto grandi passi avanti portando allo sviluppo di vaccini innovativi. Questo capitolo ha esaminato alcuni esempi emblematici di tale progresso. La grande sfida della Sanità Pubblica è adesso utilizzare al meglio queste opportunità con l'obiettivo di raggiungere il traguardo del controllo e dell'eliminazione di alcune importanti malattie. Inoltre, le nuove tecnologie utilizzate nella vaccinologia moderna trovano applicazione, sebbene ancora in fase sperimentale, nello sviluppo di promettenti vaccini terapeutici.

Bibliografia

- AIFA. Fluarix Tetra, Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000231_043132_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113
- Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, Fairley CK, Guy RJ. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032.
- Bekkat-Berkani R, Ray R, Jain VK, Chandrasekaran V, Innis BL. Evidence update: Glaxo-SmithKline's inactivated quadrivalent influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2016;15(2):201-14.
- Block SL, Christensen S, Verma B, Xie F, Keshtavan P, Dull PM, Smolenov I. Antibody persistence 5 years after vaccination at 2 to 10 years of age with Quadrivalent MenACWY-CRM conjugate vaccine, and responses to a booster vaccination. *Vaccine* 2015;33(18):2175-82.
- Bröker M, Dull PM, Rappuoli R, Costantino P. Chemistry of a new investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine that is immunogenic at all ages. *Vaccine* 2009;27(41):5574-80.
- Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, Group T, Shields C, Liu K, Maansson R, Luxembourg A, Kaplan SS. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* 2015;33(48):6892-901.
- CDC. Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:273.
- CDC. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2013-2014. Recommendations and Reports / Vol. 62 / No. 7. Disponibile a : <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6207.pdf>
- de Sanjosé S, Serrano B, Castellsagué X, Brotons M, Muñoz J, Bruni L, Bosch FX. Human papillomavirus (HPV) and related cancers in the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) countries. A WHO/ICO HPV Information Centre Report. *Vaccine* 2012;30 Suppl 4:D1-83.
- Domachowske JB, Pankow-Culot H, Bautista M, Feng Y, Claeys C, Peeters M, Innis BL, Jain V. A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. *J Infect Dis* 2013;207(12):1878-87.
- Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, Evans A, Telford KL, Ypma E, Toneatto D, Oster P, Miller E, Pollard AJ.. Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clin Infect Dis* 2010;51(10), 1127-1137.
- Gasparini R, Amicizia D, Domnich A, Lai PL, Panatto D. Neisseria meningitidis B vaccines: recent advances and possible immunization policies. *Expert Rev Vaccines* 2014;13(3):345-64.
- Gosser N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, Diez-Domingo J, Sokal E, Becker B, Kieninger D, Prymula R, Dull P, Ypma E, Toneatto D, Kimura A, Pollard AJ; European MenB Vaccine Study Group. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different im-



- munization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(6):573-82.
- Graaf Hd, Faust SN. Fluarix quadrivalent vaccine for influenza. *Expert Rev Vaccines* 2015;14(8):1055-63.
- Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation - viral strategies and host response. *J Oral Microbiol* 2013;5.
- Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012;30(Suppl. 2), B26-36.
- Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau R, Klein NP, Reisinger K, Walter E, Bedell L, Gill C, Dull PM. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2-10 years of age. *Vaccine* 2010;28(50):7865-72.
- Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjosé S, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research*, Vol 1, 2015:90-100.
- Hata A, Kuniyoshi M, Ohkusa Y. Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study. *Infection*. 2011;39(6):537-44.
- Hong E, Giuliani MM, Deghmane AE et al. Could the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (Bexsero®) control *Neisseria meningitidis* capsular group X outbreaks in Africa? *Vaccine* 2013;31(7): 1113-1116.
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: A review of human carcinogens: part B. Biological agents. 2011, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 261-319. Disponibile a: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-11.pdf>, 100.
- Istituto Superiore di Sanità. Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 23 dicembre 2015. Disponibile a: http://www.iss.it/binary/mabi/cont/Report_MBI_20151223_v4.pdf
- Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L, Dull PM; V59P13 Study Group. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):e1-10.
- Jackson LA, Jacobson RM, Reisinger KS, et al. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:86.
- Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Lepège A, Scmander KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med* 2010;8:37.
- Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med*. 2014;371:1526-33.
- Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED Jr, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo JA, Stuart G, Woelber L, Yang YC, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Bautista OM, Chan IS, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A; Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711-23.
- Kash N, Lee MA, Kollipara R, Downing C, Guidry J, Tyring SK. Safety and Efficacy Data on Vaccines and Immunization to Human Papillomavirus. *J Clin Med*. 2015;4(4):614-33.

- Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014;4:e004833.
- Kheiraoui F, Cadeddu C, Quaranta G, Poscia A, Raponi M, de Waure C, Boccalini S, Pellegrino E, Bellini I, Pieri L, Bechini A, Bonanni P, Barbieri M, Castagna S, Lapinet J, Marinello G, Tosatto R, Silvestri R. Health Technology Assessment del vaccino antinfluenzale quadrivalente FLU-QIV (Fluarix Tetra®). *QIIPH* - 2015, Volume 4, Number 5
- Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, Yu CJ, Bayas JM, Gabor JJ, Esen M, Fernandez Roure JL, Narejos Perez S, Alvarez Sanchez C, Feng Y, Claeys C, Peeters M, Innis BL, Jain V. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥ 18 years. *BMC Infect Dis.* 2013;13:343.
- Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, Wang H, Dull P. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates. *Clin. Vaccine Immunol* 2011. 18(3), 483-486.
- Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, Forstén A, Helm K, Van Damme P, Joura EA, Ciprero K, Maansson R, Luxembourg A, Sobanjo-ter Meulen A. An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(6):627-34.
- Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, Pizza M, Beebejaun K, Lucidarme J, Findlow J, Ramsay ME, Borrow R. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent *Neisseria meningitidis* W Strain, England. *Emerg Infect Dis* 2016;22(2):309-11.
- Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, Levin MJ, McElhaney JE, Poder A, Puig-Barberà J, Vesikari T, Watanabe D, Weckx L, Zahaf T, Heineman TC; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372(22):2087-96.
- Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Med* 2013;10(4):e1001420.
- Luxembourg A, Brown D, Bouchard C, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, Penny ME, Restrepo JA, Romaguera J, Maansson R, Moeller E, Ritter M, Chen J. Phase II studies to select the formulation of a multivalent HPV L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(6):1313-22.
- Luxembourg A, Moreira ED, Samakoses R, Kim KH, Sun X, Maansson R, Moeller E, Christiano S, Chen J. Phase III, randomized controlled trial in girls 9-15 years old to evaluate lot consistency of a novel nine-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(6):1306-12.
- McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P, MacNeil JR, Patel M, Bhavsar T, Cohn AC, Dinitz-Sklar J, Duffy J, Finnie J, Garon D, Hary R, Hu F, Kamiya H, Kim HJ, Kolligian J Jr, Neglia J, Oakley J, Wagner J, Wagner K, Wang X, Yu Y, Montana B, Tan C, Izzo R, Clark TA. First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics.* 2015;135(5):798-804.



- Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, Beeslaar J, Eiden J, Jansen KU, York LJ, Quinn A, Graversen ME, Perez JL. A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. *Vaccine* 2016 (in press).
- Østergaard L, Silfverdal SA, Johan Berglund J et al. A tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and well-tolerated when co-administered with Twinrix® in subjects aged 11–17 years: An open, randomized, controlled trial. *Vaccine* 2012;30:774–83.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE, Weinberg A, Boardman KD, Williams HM, Zhang JH, Peduzzi PN, Beisel CE, Morrison VA, Guatelli JC, Brooks PA, Kauffman CA, Pachucki CT, Neuzil KM, Betts RF, Wright PF, Griffin MR, Brunell P, Soto NE, Marques AR, Keay SK, Goodman RP, Cotton DJ, Gnann JW Jr, Loutit J, Holodniy M, Keitel WA, Crawford GE, Yeh SS, Lobo Z, Toney JF, Greenberg RN, Keller PM, Harbecke R, Hayward AR, Irwin MR, Kyriakides TC, Chan CY, Chan IS, Wang WW, Annunziato PW, Silber JL; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352(22):2271–84.
- Panatto D, Amicizia D, Lai PL, Gasparini R. Neisseria meningitidis B vaccines. *Expert Rev. Vaccines* 2011;10(9):1337-1351.
- Panatto D, Bragazzi NL, Rizzitelli E, Bonanni P, Boccalini S, Icardi G, Gasparini R, Amicizia D. Evaluation of the economic burden of Herpes Zoster (HZ) infection. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11(1):245-62.
- Reiner DM, Bhuyan P, Eiden JJ, Ginis J, Harris S, Jansen KU, Jiang Q, Jones TR, O'Neill RE, York LJ, Perez JL. Immunogenicity, safety, and tolerability of the meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in adult laboratory workers. *Vaccine* 2016;34(6):809–13.
- Reisinger KS, Baxter R, Block SL, Shah J, Bedell L, Dull PM. Quadrivalent meningococcal vaccination of adults: phase III comparison of an investigational conjugate vaccine, MenACWY-CRM, with the licensed vaccine, Menactra. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16(12):1810-5.
- Riethmuller D, Jacquard AC, St Guily JL, Aubin F, Carcopino X, Pradat P, Dahlab A, Prétet JL. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. *BMC Public Health*. 2015;15:453.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2011;344(18):1378-1388.
- Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT et al. Immunogenicity and tolerability of a multi-component meningococcal serogroup B (Bexsero®) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012;379(9816):617-624.
- Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT et al. Persistence of antibodies in adolescents 18–24 mo after immunization with one, two or three doses of Bexsero® meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(11): 2304-2310.
- Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, Restrepo J, Ucros S, Herrera T, Engel E, Huicho L, Shew M, Maansson R, Caldwell N, Luxembourg A, Ter Meulen AS. Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics*. 2015;136(3):e563-72.

- Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, Keay S, Stek JE, Bundick ND, Su SC, Zhao Y, Li X, Chan IS, Annunziato PW, Parrino J. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012;54(7):922-8.
- Senders S, Bhuyan P, Jiang Q, Absalon J, Eiden J, Jones TR, York LJ, Jansen KU, O'Neill RE, Harris SL, Ginis J, Perez JL. Immunogenicity, Tolerability, and Safety in Adolescents of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered with Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2016 (in press).
- Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, Bosch FX, de Sanjosé S. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer*. 2012; 7(1): 38.
- Shirley M, Dhillon S. Bivalent rLP2086 Vaccine (Trumenba®): A Review in Active Immunization Against Invasive Meningococcal Group B Disease in Individuals Aged 10-25 Years. *BioDrugs* 2015;29(5):353-61.
- Snape MD, Dawson T, Oster P, Evans A, John TM, Ohene-Kena B, Findlow J, Yu LM, Borrow R, Ypma E, Toneatto D, Pollard AJ. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(11):e71-9.
- Snape MD^a, Philip J, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Yu LM, Kittel C, Toneatto D, Dull PM, Pollard AJ. Bactericidal antibody persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses: a follow-on study to a randomized clinical trial. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(10):1116-21.
- Snape MD, Saroey P, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Yu LM, Wang H, Toneatto D, Dull PM, Pollard AJ. Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *CMAJ* 2013;185(15):E715-24.
- Sonnenberg P, Clifton S, Beddows S, Field N, Soldan K, Tanton C, Mercer CH, da Silva FC, Alexander S, Copas AJ, Phelps A, Erens B, Prah P, Macdowall W, Wellings K, Ison CA, Johnson AM. Prevalence, risk factors, and uptake of interventions for sexually transmitted infections in Britain: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *Lancet*. 2013;382(9907):1795-806.
- Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, Bateson D, McNamee K, Garefalakis M, Garland SM. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*. 2012;206(11):1645-51.
- Toneatto D, Ismaili S, Ypma E, Vienken K, Oster P, Dull P. The first use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (Bexsero®) in humans. *Hum. Vaccin* 2011. 7(6):646-653.
- Toneatto D^a, Oster P, deBoer AC, Emerson A, Santos GF, Ypma E, DeTora L, Pizza M, Kimura A, Dull P. Early clinical experience with a candidate meningococcal B recombinant vaccine (rMenB) in healthy adults. *Hum Vaccin* 2011;7(7):781-791.
- Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA* 2011;305(2):160-6.
- Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, Huang LM, Kim DS, Pitisuttithum P, Chen J, Christiano S, Maansson R, Moeller E, Sun X, Vuocolo S,



- Luxembourg A. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics*. 2015;136(1):e28-39.
- Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, Tran C, Thomas S, Luxembourg A, Baudin M. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(9):992-8.
- Vesikari T^a, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P, Kimura A; EU Meningococcal B Infant Vaccine Study group. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet* 2013; 381(9869), 825-835.
- Vesikari T, Karvonena A, Bianco V, et al. Tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine is well tolerated and immunogenic when co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine during the second year of life: An open, randomized controlled trial. *Vaccine* 2011;29:4274-84.
- Vesikari T, Østergaard L, Diez-Domingo J, Wysocki J, Flodmark CE, Beeslaar J, Eiden J, Jiang Q, Jansen KU, Jones TR, Harris SL, O'Neill RE, York LJ, Crowther G, Perez JL. Meningococcal Serogroup B Bivalent rLP2086 Vaccine Elicits Broad and Robust Serum Bactericidal Responses in Healthy Adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015. pii: piv039.
- Vesikari T, Wysocki J, Beeslaar J, Eiden J, Jiang Q, Jansen KU, Jones TR, Harris SL, O'Neill RE, York LJ, Perez JL. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of Bivalent rLP2086 Meningococcal Group B Vaccine Administered Concomitantly With Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis and Inactivated Poliomyelitis Vaccines to Healthy Adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;pii: piv064.
- Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, Caugant DA, Kriz P, Abad R, Bambini S, Carannante A, Deghmane AE, Fazio C, Frosch M, Frosi G, Gilchrist S, Giuliani MM, Hong E, Ledroit M, Lovaglio PG, Lucidarme J, Musilek M, Muzzi A, Oksnes J, Rigat F, Orlandi L, Stella M, Thompson D, Pizza M, Rappuoli R, Serruto D, Comanducci M, Boccadifuoco G, Donnelly JJ, Medini D, Borrow R. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):416-25.
- Wang B, Haji Ali Afzali H, Marshall H. The inpatient costs and hospital service use associated with invasive meningococcal disease in South Australian children. *Vaccine* 2014;32(37):4791-8.
- Wang JW, Roden R. Virus-like particles for the prevention of human papillomavirus-associated malignancies. *Expert Rev Vaccines*. 2013; 12(2): 10.1586/erv.12.151. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(2):129-41.

SUMMARY

In the last few years, innovative molecular biology techniques and new epidemiological knowledge have enabled new vaccines to be developed: Herpes Zoster vaccine, new meningococcal vaccines, quadrivalent influenza vaccine and nonavalent HPV vaccine.

In 2006, the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) licensed a live attenuated shingles vaccine, named Zostavax[®], which is safe and effective in preventing both herpes zoster and post-herpetic neuralgia in subjects aged ≥ 50 years. Zostavax[®] vaccination is recommended by the World Health Organization (WHO), especially in countries with a high proportion of elderly people, who are at the highest risk of developing the disease. In Italy, a herpes zoster vaccination programme is currently implemented in some Regions; ideally, however, every Region should incorporate this vaccination into vaccination programmes for adults and the elderly.

Although invasive meningococcal disease (IMD) is rare in developed countries, it places a heavy burden on the community, owing to its substantial lethality and risk of serious permanent sequelae (approximately 40% of IMD survivals develop at least one). Vaccination is the most effective public health tool for containing IMD. In Europe, two quadrivalent (serogroups A, C, Y and W-135) conjugated vaccines have been authorised: Menveo[®] and Nimenrix[®]. Both are safe and efficacious in preventing IMD; Menveo[®] is licensed for subjects aged 2 years and older, while Nimenrix[®] is licensed for those aged 12 months or more. The ultimate vaccine against IMD is Bexsero[®], which protects against the meningococcal B serogroup (MenB). The safety and efficacy of Bexsero[®] have been demonstrated in many clinical studies and it has been approved for use in subjects aged ≥ 2 months in Europe, the US, Canada and Australia. Another Men B vaccine, namely Trumenba[®], has recently been authorised in the US for subjects aged from 10 to 25 years. The new Italian Vaccination Plan recommends universal vaccination against MenB for children <1 year and meningococcal C or meningococcal ACWY vaccination in children aged 13 months. Moreover, meningococcal ACWY vaccination is recommended for adolescents.

In the last 30 years, two A- and two B-type influenza viruses have been mainly responsible for seasonal flu epidemics. For years, only trivalent influenza vaccines were available; these provided effective protection against both types of virus A, but only one type of virus B (the one included in the seasonal vaccine, which may not be the one most frequently circulating in a given flu season). In Italy, an inactivated quadrivalent influenza vaccine was first approved for use in subjects aged 3 years or older during the 2014-2015 flu season. The new vaccine proved to be safe and effective in protecting against the main types of flu viruses.

Persistent infection by human Papillomavirus (HPV) is associated with numerous pathological conditions: tumours of the cervix, vagina, vulva, penis, anus and oropharynx, and genital condylomas. Safe and effective vaccines have been developed to prevent HPV-related diseases. In 2006 and 2007, two vaccines (Gardasil[®] and Cervarix[®]) were authorised and marketed. Both Cervarix[®] and Gardasil[®] are safe and efficacious; the former is bivalent, protecting against HPV types 16 and 18 (those mainly involved in all HPV-related cancers), while the latter is quadrivalent, containing HPV types 6 and 11 (which account for 90% of all genital warts) in addition to HPV types 16 and 18. Both vaccines are now included in the vaccination programmes of 66 countries. A new HPV vaccine, named Gardasil[®]9, has recently been licensed for use in males and females aged 9 years or more, both in the US and Europe. In addition to HPV types 6, 11, 16 and 18, it contains HPV types 31/33/45/52/58, which also cause HPV-associated cancers. Given the reduction in the cost these vaccines, the imminent availability of Gardasil[®]9 in Italy and the need to maximise coverage, the new National Vaccine Prevention Plan recommends the universal vaccination of pre-adolescents.

