SCIENZA E VACCINAZIONI

PLAUSIBILITÀ, EVIDENZE, DEONTOLOGIA

Paolo Bellavite

Medico chirurgo, specialista in Ematologia, Diplomato in Statistica Sanitaria e Epidemiologia, già professore di Patologia Generale, Università degli Studi di Verona.

Email: paolo.bellavite@univr.it

Edizione riveduta, implementata e corretta (23/06/2017)

(rispetto alla precedente del 15/6/2017 è stata aggiunta al capitolo 3 una sezione sugli ultimi dati AIFA)

(Edward Jenner che somministra il vaccino antivaioloso)

SOMMARIO

Curriculum sintetico dell'autore 4

INTRODUZIONE 5

1. PLAUSIBILITÀ, EFFETTIVITÀ ED EFFICACIA DEI VACCINI 9

Plausibilità biologica e teorie scientifiche 10

Epidemiologia 11

Effettività ed efficacia 16

Perché il vaccino di solito non è (provato come) un farmaco 32

Il calendario e altre politiche vaccinali 34

2. EFFETTO "GREGGE" ED OBBLIGO VACCINALE 44

Quale evidenza? 45

La teoria e le prove 48

Problemi epidemiologici complessi 64

3. SICUREZZA O INNOCUITÀ? 72

Cosa richiedono le normative? 73

Sicurezza non vuol dire innocuità 75

Effetti avversi, rari? 77

Stato di salute dei bambini non vaccinati 99

Ancora sull'autismo 102

Ultimi dati AIFA (2014-2015) 111

Costi e benefici 114

4. I MEDICI, LE VACCINAZIONI E I "TRATTAMENTI DI PROVATA EFFICACIA" 117

Perché la medicina non è (solo) una scienza esatta 122

Trattamenti di provata efficacia e medicine complementari 130

Medicina integrata 136

Raccomandazioni, obblighi o sanzioni? 142

Scienza e società: alleanza o conflitto? 148

Conflitti di interesse in medicina 154

Salute individuale e salute collettiva 166

5. INFORMAZIONE E ATTUALITA' 173
Allarmismi, ottimismi e distorsioni 174
Conflitti più aspri 186
Il ruolo dell'informazione e le bufale 187
L'"epidemia" di morbillo del 2017 193
6. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE 204
Alcune proposte 208
Bibliografia 210

Curriculum sintetico dell'autore

Paolo Bellavite (n 1952) si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Trieste nel 1976 con 110/110 e lode. Specializzato in Ematologia Clinica e di Laboratorio, ha conseguito il diploma di perfezionamento universitario in Statistica Medica ed Epidemiologia. Negli anni 1986-87 ha frequentato l'Università di Cranfield (Oxford) dove ha conseguito il titolo di Visiting Professor e il Master in Biotecnologia. Dall'a.a. 1984/85 al 2016/17 ha prestato servizio come professore associato a tempo pieno di Patologia Generale presso l'Università di Verona. Attualmente svolge ricerca nel campo della immunofarmacologia come cultore della materia di Patologia Generale presso il Dipartimento di Medicina dell'Università di Verona. Insegna come volontario Patologia Generale presso l'Università di Ngozi (Burundi) nell'ambito di progetti di cooperazione internazionale. I principali filoni di studio hanno riguardato gli aspetti molecolari e cellulari dell'infiammazione e la messa a punto di specifici metodi di laboratorio utilizzati in clinica; si è occupato di fisiopatologia e farmacologia delle piastrine e di patologie da radicali liberi. Si è occupato anche di storia della medicina ed epistemologia. È tra i fondatori dell'Osservatorio per le Medicine Complementari di Verona (iniziativa comune dell'Ordine dei Medici ChO e della facoltà di Medicina) ed è stato referente per la Regione Veneto per tali problematiche. Ha fatto parte della Commissione Ministeriale per i Medicinali Omeopatici e del tavolo tecnico della Commissione Stato-Regioni per i criteri di accreditamento delle Scuole di Medicine Complementari. E' autore di oltre 250 pubblicazioni in extenso, di cui 142 recensite dalla banca-dati del NIH Pubmed-Medline, e di 8 libri tra cui "*Omeostasi, Complessità e Caos*" (Franco Angeli, Milano 1995), "*Le Medicine Complementari*" (UTET-Periodici Scientifici, Torino 2000), "*The Emerging Science of Homeopathy*" (North Atlantic Books, Berkeley, CA), "*La Complessità in Medicina*" (Tecniche Nuove, Milano 2009), che presenta una rivisitazione dei concetti di base della Patologia Generale sotto un'ottica sistemica e dinamica. I suoi lavori scientifici sono stati citati più di 5000 volte nella letteratura medica (indice H di Hirsch=42 al giugno 2017). Tutte le pubblicazioni sono disponibili online nel sito web: www.paolobellavite.it.

L'autore dichiara l'assenza di qualsivoglia conflitto di interesse in campo medico e farmaceutico e mette a disposizione questo testo a titolo gratuito.

INTRODUZIONE

Questo lavoro tratta di alcuni temi della discussione apertasi tra medici e nella società sulle vaccinazioni. Esso è concepito come uno strumento di documentazione e di riflessione per gli Ordini Provinciali dei Medici chirurghi e degli Odontoiatri e per i Responsabili della Sanità pubblica. Inoltre, un'analisi critica dei problemi aperti può servire a inquadrare nel modo più corretto le politiche vaccinali correnti e, si spera, evitare forzature, obblighi e sanzioni che a giudizio di chi scrive sarebbero non solo ingiuste ma anche inutili o persino controproducenti.

Negli ultimi vent'anni si è aperto un dibattito anche tra gli esperti di bioetica e sanità pubblica, che ha messo in discussione la validità e convenienza dell'obbligo vaccinale, per far prevalere un atteggiamento responsabilizzante dei cittadini, la cui informazione e sensibilità alle problematiche della propria salute sono aumentate [1], in Italia anche per effetto della viepiù maturata consapevolezza circa lo statuto giuridico della salute. In questa visione, la persona è arbitra della propria salute, esercitando i propri diritti fondamentali alla salute e all'autodeterminazione, mentre il medico deve riuscire ad instaurare col paziente un'alleanza terapeutica fondata sul consenso del paziente stesso. Nel controllo delle malattie trasmissibili, alcuni Paesi hanno un approccio all'etica della sanità pubblica più "comunitario", in cui gli interessi dei singoli e della società sono più strettamente intrecciati e interdipendenti, mentre altri prendono un approccio più liberale e danno priorità alle libertà individuali. Gli argomenti etici da prendere in considerazione nella realizzazione di leggi di salute pubblica, che riguardano in gran parte la loro efficacia per la tutela della stessa, sono molteplici e non sempre conciliabili [2]. Va segnalato, tra l'altro, che nella regione Veneto l'abolizione dell'obbligo vaccinale, accompagnato da una campagna di sensibilizzazione dell'opinione pubblica, ha ben funzionato e, a distanza di oltre 10 anni, non è ricomparsa alcuna epidemia.

La visione critica e sistematica dei molti problemi aperti e la corretta informazione devono essere obiettivo di ciascun operatore sanitario, che ha diritto e dovere di esprimere le sue "opinioni". La ricerca scientifica rigorosa, indipendente, interdisciplinare, in questo senso è il principale riferimento, se non l'unico, di tale opera di informazione. La scelta vaccinale è proposta al cittadino serenamente, quando vi è consapevolezza delle proprie responsabilità, con la consueta valutazione dei rischi e dei benefici.

Questo lavoro non intende rappresentare una rassegna completa sulle vaccinazioni, argomento talmente vasto da essere irrealizzabile, ma un lavoro finalizzato a illustrare quanto sia complesso il problema e pertanto come siano plausibili alcune preoccupazioni da parte dei medici. Pur non essendo un lavoro completo, chi scrive si è deciso a renderlo pubblico dopo la radiazione di due medici dall'Ordine dei Medici Ch. O. di Treviso e di Milano e dopo l'approvazione, nel maggio 2017, di un decreto legge che vorrebbe imporre la vaccinazione obbligatoria ai bambini e ragazzi, per ben 12 diversi vaccini. La radiazione dei medici è stata messa in relazione al fatto che essi

avrebbero espresso delle valutazioni critiche sulle vaccinazioni di massa indiscriminate, proponendo la personalizzazione della scelta vaccinale. Se così fosse, la memoria che qui si presenta offrirebbe una serie di argomenti di natura tecnico-scientifica contrari a tale drastica decisione.

Per quanto riguarda il decreto-legge proposto dal Ministro Lorenzin, esso ha sollevato il plauso del presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e di alcune Società Scientifiche, mentre la popolazione e altri livelli della politica hanno sollevato perplessità, queste ultime sino al rigetto da parte del Consiglio Provinciale della Provincia Autonoma di Bolzano. Anche un vasto gruppo di esperti di igiene e sanità pubblica ha stilato un documento critico sulla obbligatorietà dello strumento vaccinale (http://www.sostenibilitaesalute.org/). In attesa del dibattito parlamentare, questo lavoro potrebbe essere utile ad una visione d'insieme dei diversi problemi sul tappeto, soprattutto dal punto di vista della scienza immunologica e della patologia generale. Questa moderna scienza medica è caratterizzata dalla comprensione della multifattorialità delle patologie più diffuse, incluse quelle infettive e, di conseguenza, vede con perplessità ogni soluzione "semplicistica" che preveda la soluzione di problemi epidemiologici complessi. Anche le scienze dell'igiene e della farmacologia contribuiscono in modo crescente a comprendere come gli interventi sulla salute individuale e sociale devono essere impostati sulla base di "evidenze" e non di "supposizioni", per quanto queste possano essere ritenute plausibili.

Si sente dire continuamente "i vaccini sono utili e necessari", affermazione condivisibile ovviamente in senso generale, ma che dovrebbe essere sostenuta da maggiori approfondimenti sulle reali evidenze del rapporto beneficio/rischio per ciascun vaccino. Infatti, TUTTI i farmaci sono "utili e necessari", ma non sempre e non a tutti fanno bene nelle stesse dosi; così dovrebbe essere anche per i vaccini. Allo stato attuale delle conoscenze sarebbe imprudente "confidare" troppo nei vaccini come unici mezzi di difesa della salute pubblica, magari trascurando di impiegare adeguate risorse in altri metodi dell'igiene che si sono dimostrati altrettanto efficaci e a costi minori. Come documentato dall'AIFA, gli effetti avversi dei vaccini sono frequentissimi (anche se quelli gravi per fortuna sono rari) e interessano un'ampia fascia della popolazione, anche minorile. Un atteggiamento di maggiore prudenza con analisi tecnica dei vari problemi posti dai diversi vaccini, al posto di quella che appare come una "fretta" di decretare o legiferare pur in assenza di alcun pericolo o emergenza, sarebbe oltremodo auspicabile.

L'autore si augura che il fatto di segnalare i problemi ancora aperti e persino alcuni dubbi sulle pratiche vaccinali non sia considerato come un'opposizione aprioristica ma, al contrario, come uno stimolo alla ricerca scientifica in questo campo. La ricerca scientifica, quella vera, si muove a partire dal dubbio sistematico e dalla critica alle conoscenze attuali, per eliminare gli errori e avvicinarsi, per quanto possibile, alla verità.

Questo scritto è "work in progress" e probabilmente non è esente da imperfezioni e ripetizioni, per cui l'autore si scusa con i lettori. In successive edizioni il testo è stato già implementato e corretto

grazie a contributi di colleghi, che l'autore ringrazia. Ulteriori osservazioni critiche, di natura esclusivamente tecnica, possibilmente brevi e corredate di bibliografia, possono essere inviate per posta elettronica all'autore, il quale ringrazia anticipatamente e si riserva di tenerne conto in successive edizioni. In ogni caso, allo stato attuale (23 giugno 2017) questo testo è presentato come strumento di lavoro e non può essere considerato pubblicazione definitiva.

A scanso di equivoci, va ribadito che questo lavoro non può essere utilizzato per consigli sulle scelte vaccinali, che restano di competenza del cittadino e del suo medico di fiducia.

La soppressione ed il dispotismo nella scienza mi ripugnano; qui l'unica regola dovrebbe essere la libertà di spirito, la ricerca fondamentale, la confutazione delle ipotesi, il confronto delle osservazioni, l'aderenza ai fatti e non alle personalità.

Prova tutto e trattieni ciò che è buono: questo è e rimane il primo comandamento della scienza. La Medicina è scienza dell'esperienza, è pratica, è continuo esperimento... e l'esperimento non è mai concluso.

Libertà di pensiero, libertà di scienza, questo è il nostro più alto baluardo e così deve rimanere se vogliamo progredire. Nessun tipo di dispotismo, nessuna regola unica, nessuna soppressione del pensiero. Persino il governo dovrebbe astenersi dall'invadere il campo della scienza o dal favorire o danneggiare una certa opinione; ciò ha sempre danneggiato, come l'esperienza insegna, la ricerca della verità. Solo l'esperimento, la discussione e la contro-discussione, il continuo e libero studio ed il tempo potranno separare il vero dal falso, l'utile dall'inutile.

C.W. Hufeland,[1] System der Prakt. Heilkunde, 1830

1 *Hufeland, C.W.* (1762-1836), medico tedesco, pioniere del giornalismo medico, fondò la rivista "Journal der Praktischen Arzneikunde" che editò per 40 anni e che poi divenne "Hufeland's Journal". Fu amico di Goethe e Schiller. La citazione è tratta dal libro "*A Study of the Simile in Medicine*" di Lynn John Boyd, Boericke and Tafel, Philadelphia, 1936, cap. 20.

1.
PLAUSIBILITÀ, EFFETTIVITÀ ED EFFICACIA DEI VACCINI

(Dal sito VaccinarSi)[2]

La validità delle vaccinazioni come mezzo di prevenzione delle malattie infettive è fuori discussione; ogni obiezione di principio sarebbe assurda e inutile. Eppure su tale argomento i dibattiti sono molto accesi, cosa che chi scrive giudica perfettamente normale in ogni campo della ricerca medico-scientifica di avanguardia. Contrariamente a quanto a prima vista si potrebbe intendere, il tentativo di mettere in luce alcuni punti critici e problematiche ancora aperte può servire ad indirizzare e far progredire la ricerca istituzionale e indipendente in questo campo di così grande interesse per la salute pubblica.

E' importante, per porre un primo livello di chiarimenti, stabilire una differenza tra plausibilità e efficacia. Ciò vale per ogni intervento medico, dagli antibiotici alla chirurgia. Questo concetto fondamentale vale sia per le dichiarazioni in favore dei vaccini, sia per quelle contrarie.

La plausibilità biologica e l'effettività della vaccinazione come mezzo di prevenzione delle malattie infettive in generale sono scientificamente certe e basate su una lunga esperienza, ma l'efficacia di ogni singola vaccinazione nella situazione geografica e storica attuale deve basarsi su evidenze sicure.

---

2 http://www.vaccinarsi.org/contro-la-disinformazione/ (3.3.2017)

Nel sito VaccinarSì (col patrocinio anche dell'Istituto Superiore di Sanità e Ministero della Salute) si legge "*La comunicazione nell'ambito della salute pubblica, sfruttando efficacemente mezzi ormai accessibili a tutti, tecniche persuasive, congetture soggettive e ipotesi affrettate, è impiegata spesso per giungere a conclusioni approssimative e non basate sulle evidenze scientifiche. Riteniamo, invece, che in medicina il valore reale della comunicazione debba essere misurato sulla attendibilità certificata. La verità dei dati e le evidenze statistiche, anche prendendo in considerazione gli aspetti meno convenienti e convincenti, sono gli elementi di valutazione della comunità scientifica e sanitaria, l'unica che si assume gli oneri e la responsabilità di garantire la salute pubblica*". Parole da approvare incondizionatamente.

Nella scienza ogni progresso e ogni certezza si conquista e si consolida tanto più quanto più si confronta con la sua "ipotesi nulla", e ciò vale anche per i farmaci. Pare inutile ribadire che questo principio basilare della scienza statistica - correttamente inteso ed utilizzato - non dovrebbe "spaventare" come se servisse solo a sollevare dubbi od obiezioni, quanto piuttosto essere ritenuto il baluardo fondamentale rispetto agli errori.[3]

Plausibilità biologica e teorie scientifiche

La vaccinazione anti-vaiolosa è stata introdotta in occidente verso la fine del XVIII secolo da Jenner (pare che in Cina fosse praticata da lungo tempo) e da quella volta l'immunizzazione attiva è divenuta una pratica sempre più diffusa. Il principio di introdurre una "malattia artificiale" per indurre una risposta difensiva "mite" o subclinica, la quale comunque attivi la memoria immunitaria specifica (umorale e cellulare) si è dimostrato valido. Quindi il concetto di immunizzazione attiva è plausibile ed ha resistito ad ogni prova sperimentale.

Gli sviluppi più recenti dell'immunologia hanno un po' complicato la teoria per due ragioni: la prima perché si è scoperto che il sistema immunitario non è solo un sistema di "difesa" ma soprattutto un sistema di "conoscenza" e di "discriminazione", particolarmente del mondo molecolare interno ed esterno. La differenza dal punto di vista teorico è molto grande, perché se il sistema è anche di "conoscenza", ogni errore di interpretazione può portare ad "eccessi" o "dis-ordini" della risposta, aventi come conseguenza malattie completamente diverse da quelle infettive. Infiammazione e immunità divengono armi a doppio taglio, tanto è vero che in molte malattie la farmacologia ha sviluppato farmaci anti-infiammatori e immunosoppressori dei più svariati tipi. La seconda ragione per cui la teoria della "difesa da stimolare" si è resa più complessa sta nel fatto che si è capito che le sostanze estranee non vengono riconosciute solo dagli anticorpi ma anche da tutta un'ampia serie di molecole recettoriali come i toll-like receptors [3], i quali attivano l'immunità naturale,

---

3 In medicina e in statistica viene analizzata una qualsiasi ipotesi con un test che abbia la capacità di evitare i falsi positivi (errori di tipo primo), dai punti di vista inferenziale e probabilistico. In pratica, siccome gli errori sono frequenti e probabilmente inevitabili, per cercare di evitare false convinzioni noi scienziati misuriamo quanta è la probabilità che ci sbagliamo. Se tale probabilità è bassa (inferiore al 5%) vi è una convenzione generale per cui tale rischio di errore può essere trascurato.

soprattutto le citochine pro-infiammatorie. Inoltre gli anticorpi a loro volta generano anti-anticorpi (con funzioni di regolazione) creando una “rete” idiotipica molto complessa che si autoregola [4,5][4]. In altre parole, non tutta la risposta anticorpale è diretta contro il “nemico” esterno ma anche verso le molecole generate per combatterlo. Infine, si sono identificate numerose classi e sottoclassi di linfociti e di macrofagi, tali per cui molte specie di cellule sono in dialogo e/o in reciproco controllo. Senza entrare troppo nei dettagli, si sa che esistono dei linfociti che sono “effettori” nel senso di attaccare e distruggere i microbi mentre ne esistono altri che sono soppressori, o tollerogenici; esistono degli equilibri più delicati insospettati fino a qualche anno fa, come quelli tra linfociti TH1/TH2 [6] o macrofagi M1/M2 [7]. Germi e stimoli diversi stimolano e controllano cellule diverse. Molto dipende dalla localizzazione delle cellule (ad esempio quelle del sistema gastrointestinale sono più tollerogene di quelle dei linfonodi).

Epidemiologia

L’importanza delle vaccinazioni non va disgiunta dal resto del progresso della medicina. In particolare, la prevenzione secondaria (vaccini, sistemi di difesa e protezione della persona) non va disgiunta da quella primaria (interventi sull’ambiente). Vi sono dati epidemiologici inoppugnabili che la mortalità e morbilità da molte malattie infettive sia stata ridotta dalla immunizzazione passiva (sieroterapia, introdotta inizialmente verso la difterite) e attiva (vaccinazioni). Così è anche oggi nei Paesi poveri dove c’è un’alta prevalenza di malattie trasmissibili. D’altra parte, se si osserva l’andamento epidemiologico delle malattie trasmissibili in Occidente, si nota che le vaccinazioni hanno avuto un ruolo quantitativamente minore di quanto normalmente si creda o si dica. Per inquadrare il tema in tutte le sue principali sfaccettature e capire i dubbi che alcuni ancora sollevano sono necessarie alcune precisazioni.

Andamento storico

I dati del CDC americano[5] descrivono l’evoluzione storica delle patologie e della medicina nel secolo XX. I morti per malattie infettive sono diminuiti notevolmente negli Stati Uniti nel corso del secolo (Figura 1).

Va detto che queste statistiche riportano generalmente la mortalità, che è un dato più sicuro (e indubbiamente più importante) della morbilità, soprattutto per i decenni precedenti la seconda guerra mondiale.

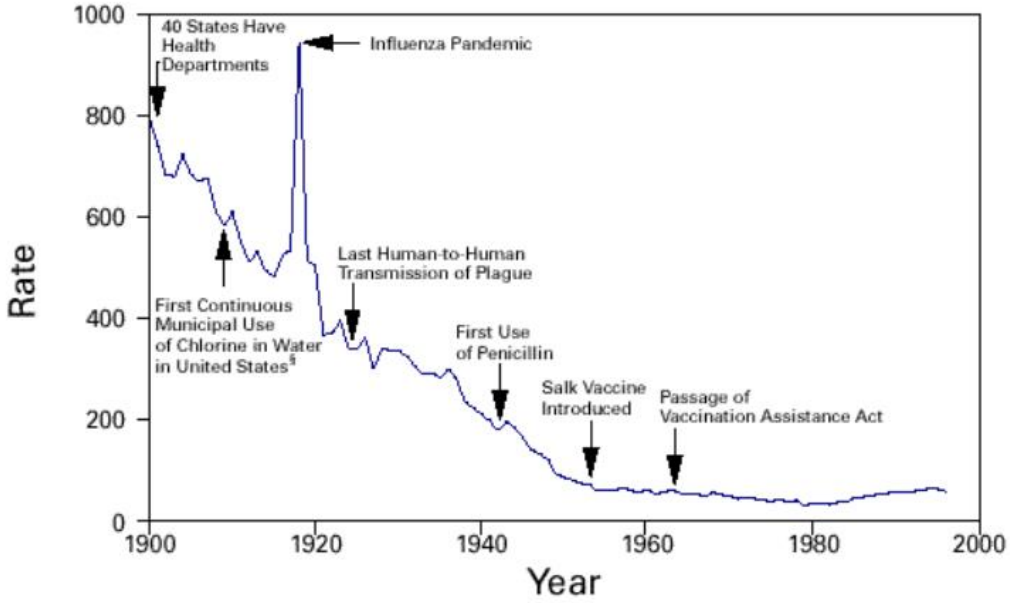
A questo declino di mortalità ha contribuito un forte calo della mortalità infantile: nel 1900, il 30,4% di tutti i decessi si è verificato tra i bambini di età inferiore a 5 anni; nel 1997, tale percentuale era solo l'1,4%. Nel 1900, le tre principali cause di morte erano polmonite, tubercolosi e diarrea da

---

4 Per questa scoperta l’immunologo danese Niels Kaj Jerne (1911 - 1994) fu premiato col Nobel per la Medicina nel 1984.
5 https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm

enterite, che (insieme con la difterite) causavano un terzo di tutti i decessi. Di queste morti, il 40% erano tra i bambini di età inferiore a 5 anni. Alla fine del secolo (1997), le malattie cardiache e il cancro hanno rappresentato il 54,7% di tutti i decessi, con solo il 4,5% attribuibile a malattie infettive come polmonite, influenza, e infezione da virus dell'immunodeficienza umana.[6]

FIGURE 1. Crude death rate* for infectious diseases — United States, 1900–1996†



*Per 100,000 population per year.
†Adapted from Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. JAMA 1999:281;61–6.
§American Water Works Association. Water chlorination principles and practices: AWWA manual M20. Denver, Colorado: American Water Works Association, 1973.

Il CDC attribuisce questo straordinario successo nella lotta alle malattie infettive all'azione di sanità pubblica (ovviamente collegata con i cambiamenti socio-economici e tecnologici) "*basata su miglioramenti e dei servizi igienici e stile di vita, la nutrizione più sana ivi inclusa la potabilizzazione delle acque, la scoperta degli antibiotici, e l'attuazione di programmi di vaccinazione universale dell'infanzia*".

Comunque li si veda, da tali dati è evidente che la mortalità da malattie infettive era drasticamente ridotta prima della introduzione delle vaccinazioni. Di conseguenza, è metodologicamente scorretta la posizione di chi attribuisce a tale utile pratica il ruolo preponderante o quasi esclusivo per ciò che riguarda i successi della medicina. Inoltre, visto l'andamento delle patologie e il grande ruolo della civiltà, la posizione di chi paventa il ritorno alle micidiali epidemie del passato qualora vi fosse

6 Nonostante questo progresso generale, una delle epidemie più devastanti della storia umana si è verificata nel corso del 20 ° secolo, la pandemia di influenza del 1918-19 che ha provocato 20 milioni di morti, tra cui 500.000 negli Stati Uniti, in meno di 1 anno - più di morti in più breve tempo durante qualsiasi guerra o la fame nel mondo. Pure l'infezione da HIV, riconosciuta nel 1981, ha causato una pandemia che è ancora in corso, anche se la scoperta degli antivirali efficaci ne ha ridotto l'impatto. Queste ultime pandemie illustrano la volatilità dei tassi di mortalità malattie infettive e l'imprevedibilità della stessa nosologia.

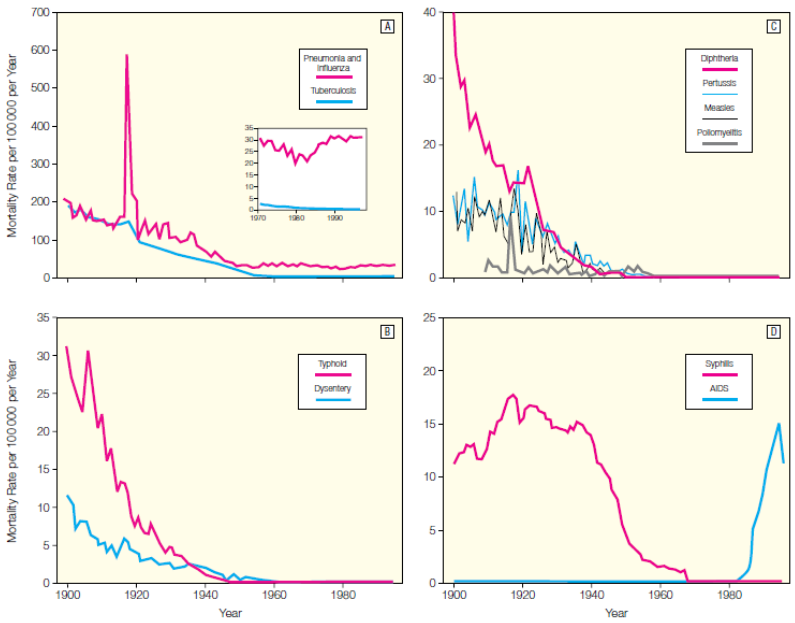
un calo della copertura vaccinale è del tutto insostenibile. Certo, l'impatto delle vaccinazioni è notevole e va valutato caso per caso, perché alcune possono essere più utili di altre.

Il fatto che le vaccinazioni siano utili per certe malattie ma non sempre "indispensabili" per tutte è provato anche dal fatto che malattie endemiche ed epidemiche come la peste, il colera, la malaria, la febbre tifoide, la sifilide, la lebbra e la tubercolosi sono scomparse o quasi nelle civiltà a maggiore benessere. Ciò è stato per il concorso di fattori ambientali, nutrizionali e igienici, nonché per l'introduzione degli antibiotici, indipendentemente dalle vaccinazioni le quali per tali malattie non esistono o sono scarsamente efficaci. Anche la scarlattina, che era una vera e propria piaga sociale nel XIX secolo ed era anche molto frequente fino alla metà del secolo XX, grazie alle mutate condizioni di vita oggi è relativamente rara e grazie agli antibiotici non fa più morti.

Si ribadisce ancora che, se si attribuisce grande importanza a fattori igienici e nutrizionali nonché allo stile di vita, con questo non si intende negare l'importanza della vaccinazione. Ad esempio, se è vero che qui da noi non ha senso vaccinare tutti contro la lebbra e la tbc, nei Paesi dove tali malattie hanno alta prevalenza (qui da noi per le categorie a rischio di tbc) le vaccinazioni sono raccomandabili se non altro come mezzo di supporto ad altri interventi.

Maggiori dettagli si trovano in una pubblicazione sull'importante rivista americana JAMA [8], riportante le cause di morte e quindi le diverse malattie infettive del XX secolo (figura successiva). Si possono osservare le curve di polmonite e influenza (aggregate) e tubercolosi (pannello A), difterite, pertosse, morbillo e poliomielite (Pannello B), tifo e dissenteria (pannello C), sifilide e AIDS (Pannello D) [8].

Figure 4. Crude Mortality Rates for 10 Infectious Diseases



The inset in Figure 4A shows the pneumonia and influenza mortality rate from 1970 to 1996. Statistics for poliomyelitis were not listed separately on mortality charts until 1909 (Figure 4C). AIDS indicates acquired immunodeficiency syndrome.

Anche quelle infezioni per cui è stata utile l'immunizzazione attiva sono diminuite drasticamente prima dell'introduzione di quest'ultima. A ben vedere, l'unica malattia in cui si può riscontrare dal grafico un evidente effetto benefico per la mortalità, con una netta relazione temporale con l'introduzione della vaccinazione (1960), pare essere la poliomielite. Certo, se si guarda al risultato della morbilità e non solo della mortalità, si osserva un drastico ed inequivocabile effetto positivo anche della vaccinazione per il morbillo, mentre restano dei dubbi sull'efficienza globale della vaccinazione contro la pertosse (dati dalla rassegna di Fine [9]).

Per quanto riguarda l'Italia, la tabella sottostante riporta qualche dato sulla mortalità (per 100.000 abitanti) di bambini sotto i 5 anni di età, prendendo a esempio due tipiche malattie, il morbillo e la pertosse (Dati ISTAT).

Da notare che la vaccinazione contro la pertosse è stata introdotta attorno al 1990 e quella contro il morbillo nel 1984. È vero che la mortalità non coincide con il numero di casi, ma segna comunque un trend inequivocabile e importante, essendo il parametro più forte dal punto di vista della gravità e anche della diagnostica.

Anno	Pertosse maschi	Pertosse femmine	Morbillo maschi	Morbillo femmine
1900	2776	3531	4020	3414
1920	1881	2351	1623	1491
1930	1056	1246	2890	2534
1940	808	1064	517	456
1950	435	531	260	212
1960	50	62	136	174
1970	21	17	64	66
1980	4	4	7	11
1985	2	2	0	1
1990	1	4	0	0
1995	0	1	1	0
2000	0	0	0	0
2010	0	1	0	0

Si ribadisce che con questo tipo di osservazioni non si vuol negare l'importanza della vaccinazione, ma si vuol rilevare come l'enfasi che viene data in generale alle vaccinazioni, cui sarebbe attribuito tutto il merito della scomparsa delle malattie infettive, non è basata su dati sicuri. Questo aspetto è di grande importanza non solo e non tanto per la "storia della medicina", ma soprattutto per le future politiche sanitarie. Se fosse vero che la lotta contro le malattie infettive trova come mezzo fondamentale e prioritario la vaccinazione, sarebbe molto probabile che una riduzione della copertura vaccinale sotto una certa soglia portasse alla ricomparsa di malattie finora messe sotto controllo. Se invece il ruolo della vaccinazione fosse minore ed avessero

maggiore importanza le norme igieniche generali e lo stato di salute e nutrizione degli individui, sarebbe ipotizzabile una politica sanitaria che contemplasse un graduale e prudente "allentamento" degli obblighi vaccinali, almeno a scopo sperimentale.

Le informazioni provenienti da fonti ufficiali sono di tutt'altro tenore e continuano a puntare sulle vaccinazioni come fattore risolutivo. Ad esempio, nel sito dal nome emblematico "VaccinarSì" si legge[7]: "*In Italia l'introduzione del vaccino contro la pertosse ha permesso di ridurre notevolmente i casi di malattia, dagli oltre 13.000 casi all'anno all'inizio del 1990 alle poche migliaia di oggi".* Quale sia l'EVIDENZA che il calo dei casi sia dovuto al vaccino resta ignoto, perché una regola basilare della medicina è che non basta un cambiamento di prevalenza nel corso del tempo per stabilire un nesso di causalità tra un intervento e un parametro che si misura come outcome. Allo stesso modo, non basta uno studio osservazionale per dimostrare l'efficacia di un farmaco, perché possono esservi molti fattori confondenti e concomitanti che spiegano il cambio di prevalenza di un sintomo se si confrontano le variabili a due tempi diversi nella stessa popolazione.

Nello stesso sito si legge anche: "*Un ottimo risultato si è ottenuto anche nei Paesi in via di sviluppo dove l'introduzione del vaccino ha permesso di prevenire circa 750.000 morti a partire dal 1997".* Indubbio che sia un buon risultato, ma per le stesse ragioni non si può essere certi che il successo sia dovuto al farmaco usato. E se anche tale meraviglioso risultato fosse stato "permesso" dal vaccino, i 750.000 morti riguarderebbero i "Paesi in via di sviluppo" (termine obsoleto che è sostituito con "Paesi a risorse limitate"), mentre in Italia le morti prevenute dopo il 1990 sono in numero che approssima lo zero. Simili considerazioni valgono per il morbillo, il cui vaccino come si è visto ha avuto un notevole effetto sulla morbilità ma non ci sono prove che abbia inciso sulla mortalità.

Questi dati fanno parte del panorama che si deve considerare quando si parla dei siti internet sulle vaccinazioni: esistono sì quelli "anti-vaccini", ma esistono anche quelli istituzionali che lasciano margini di critica in quanto veicolano messaggi che sembrano più propagandistici che oggettivi. Tuttavia, la mancanza di obiettività e l'uso dei numeri a proprio uso e consumo (citando alcuni a favore dello scopo prefissato e trascurando altri contrari) non sono meno gravi se rilevati nei siti che con la loro "autorevolezza" si propongono - giustamente - di combattere le false informazioni che girano in rete.

Certo, si capisce che tali messaggi siano volti a rassicurare la popolazione e convincere gli scettici sull'opportunità del vaccino. Certo, si può capire la preoccupazione delle autorità per evitare che si diffonda "il panico" sugli effetti avversi dei vaccini, come è avvenuto dopo il caso dell'autismo nel mondo anglosassone. Capire questo problema, però, è diverso che dare per scontato, senza valutazioni critiche, che la risposta giusta sia accentuare i benefici, minimizzare i rischi e introdurre altri obblighi.

---

7 http://www.vaccinarsi.org/malattie-prevenibili/pertosse.html

Anche nella letteratura medica si trovano lavori che lasciano molto a desiderare quando a efficacia dimostrativa e a ben vedere contengono concetti fuorvianti. Per fare un esempio, una pubblicazione di Gangarosa et al. su Lancet [10] cercava di dimostrare l'impatto deleterio dei movimenti anti-vaccini sulla salute pubblica e specificamente sull'incidenza della pertosse. Gli autori hanno confrontato l'incidenza della pertosse nei Paesi dove l'alta copertura con il vaccino DTP è stata mantenuta (Ungheria, ex Germania orientale, Polonia, e Stati Uniti) con i Paesi in cui la vaccinazione - a loro dire - sarebbe stata "interrotta" da movimenti anti-vaccino (Svezia, Giappone, Regno Unito, Federazione Russa, Irlanda, Italia, ex Germania Ovest e Australia). La "scoperta" sarebbe stata che l'incidenza della pertosse era "*da 10 a 100 volte più bassa nei Paesi in cui è stata mantenuta la copertura vaccinale rispetto ai Paesi in cui i programmi di vaccinazione sono stati compromessi dai movimenti anti-vaccino*". A parte il fatto che le differenze di copertura vaccinale non sono tanto grandi da giustificare una simile differenza e che il potere dei movimenti anti-vaccino pare sovrastimato, certo questo è un esempio di come una ipotesi possa essere apparentemente "dimostrata" e come dei non esperti potrebbero essere tratti in inganno da tali osservazioni epidemiologiche che non hanno il valore di prova. A ben vedere, anzi, un semplice ragionamento induce a pensare che si tratti di una vera e propria "bufala" ben confezionata. Se i movimenti anti-vaccino avessero tale forza dirompente sulla pertosse, per quale motivo non sarebbero aumentate in tal modo anche tante altre malattie il cui controllo viene attribuito alle vaccinazioni?. Non risulta che i movimenti anti-vaccini siano specificamente diretti contro la vaccinazione anti-pertosse.

Effettività ed efficacia

Ciò che viene spesso esaminato è il rapporto costo-beneficio in una società in cui le malattie infettive sono rare (certo per merito ANCHE dei vaccini). Poiché il costo in termini di risorse sanitarie e di effetti avversi è notevole, si tratta di vedere se, dall'altra parte dell'equazione, si può garantire un'efficacia sicura e importante in senso quantitativo nella protezione "reale" della popolazione in generale e del singolo soggetto esposto in particolare. Chiaramente, la maggior parte degli "esperti" e delle autorità competenti sostengono un'efficacia tale da controbilanciare positivamente i costi in termini monetari e di soggetti esposti al rischio vaccinale. Il problema, per i critici, è che tali diffuse convinzioni si poggiano su dati scientifici che sono discutibili.

A livello mondiale si hanno numeri impressionanti se si pensa all'impatto delle vaccinazioni. Dei ricercatori hanno stimato i dati di un milione di bambini di 62 nazioni con diverso grado di copertura vaccinale e hanno stimato che i bambini in cluster con un'alta copertura di vaccinazione (Morbillo, BCG,DTP) hanno un rischio relativo di mortalità che è 0,73 volte (95% intervallo di confidenza: 0,68, 0,77) quella dei bambini in un cluster con nessuna vaccinazione, ovviamente tenendo sotto controllo per le caratteristiche socio-economiche e demografiche del cluster [11]. Quindi che i vaccini siano "utili" a livello dell'umanità in generale è talmente evidente che sarebbe inaccettabile opporsi per principio al loro utilizzo e alla loro implementazione adeguata. Ciò non toglie che si

tratta di stime applicate ai Paesi poveri e soprattutto, se si comincia a distinguere il tipo di vaccino e il tipo di beneficio, soprattutto in Paesi con livello di benessere elevato e bassa mortalità infantile, i dati possono cambiare anche notevolmente. Qualcuno dice che la popolarità dei vaccini è alta nei Paesi poveri mentre, nelle società occidentali i vaccini sono "vittime" del loro stesso successo. Il concetto può sembrare valido, ma se fosse vero che il grande calo delle malattie infettive negli ultimi 50 anni sia attribuibile ai vaccini, forse sarebbe più corretto sostenere che in questa situazione le "vittime" non sono i vaccini, ma le malattie che sono state eventualmente da essi eliminate.

Prove farmacologiche?

Il primo aspetto da considerare per l'efficacia dei vaccini è che essi sono farmaci, ma di solito non vengono testati come farmaci. Anche se sono farmaci, i vaccini vengono approvati con una procedura che tralascia spesso la "prova canonica" di efficacia richiesta ai farmaci, vale a dire uno studio randomizzato in doppio cieco, con sufficiente potere statistico e un controllo adeguato (RCT). Inoltre, il processo di determinazione del dosaggio per i farmaci normali si basa su due essenziali proprietà della sostanza testata: la farmacocinetica (assorbimento concentrazioni raggiunte nel corpo) e farmacodinamica (studio degli effetti biochimici e fisiologici sull'organismo). Nel determinare la pianificazione delle dosi per i vaccini, i principi farmacocinetici e farmacodinamici non sono applicabili [12].

I dubbi sull'efficacia delle vaccinazioni per la mancanza di studi randomizzati non riguardano, ovviamente, l'efficacia misurabile come capacità di far aumentare gli anticorpi in un soggetto non immune, cosa che è fuori discussione. Che la vaccinazione sia una pratica capace a stimolare il sistema immunitario a produrre anticorpi è un dato indiscutibile, quasi ovvio. Ad esempio, il principale parametro per dire se un vaccino è "efficace" contro il morbillo viene oggi valutato con il titolo di anticorpi anti-morbillo nel siero di soggetti trattati col vaccino. Tale "effetto" non significa, in termini metodologicamente rigorosi, che l'aumento di anticorpi protegga realmente dalla malattia. Infatti, non tutti gli anticorpi sono sempre protettivi, ciò dipende dall'antigene che è stato iniettato, dalla classe di anticorpi generati, dall'affinità degli stessi, dal sistema immunitario T e B, dalle immunità delle mucose dove non tutti gli anticorpi arrivano, ecc. Dimostrare che un vaccino (virus attenuato) aumenta gli anticorpi verso gli antigeni contenuti nello stesso vaccino è una cosa del tutto ovvia ed attesa, dal momento che l'immunologia è una scienza nota da due secoli. È anche noto che gli anticorpi proteggono da molte patologie infettive e non infettive, tanto è vero che si possono usare in caso di urgenza per curare ad esempio un caso di tetano o di morso di vipera. Da qui però a sostenere l'efficacia universale della vaccinazione come mezzo per prevenire le malattie infettive ce ne passa. Uno studio concepito per studiare i casi di fallimento del vaccino anti-morbilloso in Russia ha rivelato la circolazione dei genotipi A, D4 e D6 tra il 2000 e il 2003, mentre un genotipo D6 è stato associato con l'epidemia del morbillo del 2005. Sulla base del test di avidità di IgG, la metà dei pazienti vaccinati ha mostrato un'insufficiente risposta immunitaria al

vaccino. Nonostante livelli elevati di IgG e l'alta avidità degli anticorpi, l'effetto neutralizzante era scarso [13]. Inaltre parole gli anticorpi riconoscevano il virus ma non erano efficienti. Anche in Ungheria, una nazione con un efficiente sistema di vaccinazione (copertura superiore al 93%, tra il 1988 e il 1989 si sono verificati 17.938 casi di morbillo, la maggior parte dei quali in persone vaccinate [14].

Lo stesso concetto si applica ad altri vaccini. Ad esempio, nel caso del vaccino anti-meningococco B, "*l'efficacia, come riportato nella scheda tecnica, non è stata direttamente valutata mediante sperimentazioni cliniche ma è stata dedotta attraverso l'analisi delle risposte anticorpali verso i quattro antigeni del vaccino: NadA, fHbp, NHBA, PorA P1.4*".[15] L'aumento di anticorpi indotto dal vaccino indica che il prodotto è stato ben preparato e riesce a stimolare il sistema immunitario a produrre anticorpi specifici verso la sostanza iniettata. Ci mancherebbe che non lo facesse!

Se è vero, come è vero, che la vaccinazione è un intervento farmacologico (con maggiori rischi della maggior parte dei farmaci normali, a parte quelli chemioterapici usati nei tumori), deve essere chiaro che per la maggior parte dei vaccini in commercio non esiste una vera e propria evidenza ottenuta con RCT come esiste per i farmaci. Infatti, l'evidenza "canonica" per un farmaco sarebbe sostenibile scientificamente se vi fosse un confronto tra due gruppi omogenei e sufficientemente rappresentativi della popolazione che si vuole trattare, due gruppi costituiti uno da soggetti cui è somministrato il vaccino e uno da soggetti estratti a caso i quali sono trattati con un placebo. Inoltre, se anche si facesse un vero e proprio RCT su un numero rappresentativo di bambini, tale evidenza sarebbe comunque valida solo per quei gruppi che sono stati testati e in quelle condizioni. Ne consegue ad esempio, ed è una cosa talmente ovvia che non varrebbe neanche il caso di ribadirlo, che una prova di efficacia di un vaccino ottenuta in un Paese ad alta prevalenza di malattia non può essere trasferita in un Paese diverso per condizioni socio-sanitarie.

Esaminiamo ora alcuni casi esemplificativi dell'efficacia farmacologica di alcuni vaccini.

Vaiolo

Considerando il vaiolo, il caso più clamoroso perché è una malattia addirittura scomparsa, ci sono forti prove osservazionali e forti indicazioni che la sua diminuzione sia dovuta anche alle intense campagne di vaccinazione; tuttavia sarebbe del tutto privo di verità e di logica sostenere che il vaiolo sia scomparso "grazie" alla vaccinazione. Non esistono studi comparativi moderni, né possono essere fatti perché ovviamente non c'è più la malattia. Senza nulla togliere al grandioso sforzo della sanità mondiale (sono state distribuite 2 miliardi e 400 milioni di dosi di vaccino) il vaiolo è scomparso anche in regioni del mondo in cui solo una minima parte della popolazione è stata vaccinata.

Questo dato non deve stupire ma piuttosto far pensare che la lotta verso le malattie infettive non va portata avanti solo con le vaccinazioni ma anche con altri interventi come norme igienico-sanitarie, migliore nutrizione, supplementi se necessario, isolamento dei casi infetti. Puntare tutto

sulle vaccinazioni potrebbe essere una scelta perdente perché il successo della vaccinazione, seppur non solo auspicabile ma possibile in linea di principio, potrebbe scontrarsi con la comparsa di ceppi resistenti o la crescita di altri microrganismi che sono in competizione nell'ecosistema o con la maggiore diffusione di malattie da parte di portatori in cui la malattia sia clinicamente silente, per dire solo alcuni problemi emergenti. Anche quest'ultima considerazione fa parte della "plausibilità" di concetti che invitano a frenare gli entusiasmi per l'efficacia reale della vaccinazione, o meglio di alcune delle vaccinazioni che sono raccomandate o che alcuni raccomanderebbero di introdurre.

Se il vaiolo si è estinto è anche perché la sua infettività è relativamente scarsa e i sintomi si vedono chiaramente ed è quindi facile l'isolamento dei malati. Pari o superiori sforzi per eradicare un'altra malattia virale come il morbillo non hanno avuto alcun risultato perché il virus rimane in circolazione nonostante i sintomi della malattia sembrano assenti nella popolazione.

Polio

La vaccinazione con vaccino orale (Sabin) si è dimostrata uno strumento efficace nella lotta contro la poliomielite, sia mediante studi osservazionali sia mediante studi in doppio cieco. E' ben noto che uno dei motivi del successo della "Sabin", oltre al fatto che viene somministrata con lo zuccherino e non con l'iniezione, è che il virus vivo viene diffuso con le feci e può "vaccinare" altri soggetti non vaccinati. Minore efficacia ha certamente la vaccinazione con virus inattivato, vaccinazione che ha sostituito quella orale a seguito del manifestarsi di pericolose varianti patogene del vaccino vivo. Lo sforzo per debellare completamente la poliomielite sembra avviarsi al successo e addirittura l'OMS ha dichiarato nell'agosto 2015 che i virus polio 2 e 3 finalmente sono eliminati e restano pochissimi casi solo in Afghanistan. La polio si è dimostrata, per fortuna, una malattia facilmente eradicabile: infatti in un Paese come l'India si è giunti alla completa eliminazione della poliomielite nel 2010 dopo pochi anni di campagna vaccinale e con una copertura massima del 61% [16].

C'è una certa preoccupazione per possibili trasmissioni di virus polio attenuati in altri continenti e particolarmente in Africa, dove si usa ancora il vaccino orale. Tali vaccini attenuati danno, come è noto, maggiori effetti avversi di quelli orali, fino a provocare la polio paralitica vera e propria per mutazione del virus attenuato in virus selvaggio. Questa fu la ragione per cui nelle regioni in cui la polio è stata eradicata si è passati all'uso del vaccino inattivato. Ovviamente la questione è molto seria perché oggi la polio selvaggia è inesistente in Africa mentre si verificano centinaia di casi di polio da vaccino. Probabilmente in Paesi dove prevale l'ignoranza, la fame e l'analfabetismo il problema degli effetti avversi del vaccino è meno sentito perché pochi dei colpiti protestano per aver perso l'uso delle gambe (non sapendo neppure di cosa si tratta) e i responsabili ritengono ancora prevalente l'interesse di "eradicare" il virus selvaggio, pur essendo già eradicato. Sarà interessante vedere quanto tempo passerà prima che anche in Africa si passi alla vaccinazione

con virus inattivato. Recentemente sono stati identificati casi di polio da vaccino sabin-like in Bosnia [17].

Pertosse

L'incidenza della pertosse è stata notevolmente ridotta dopo l'introduzione della vaccinazione difterite, tetano, pertosse (DTP), cosa che suggerisce una effettività del vaccino, senza provarlo direttamente. Infatti, l'effettività "sul campo" del vaccino contro la pertosse è scarsa, comunque minore delle attese, molto probabilmente perché l'immunità svanisce rapidamente, secondo alcuni autori persino in 2-3 anni [18]. Nonostante l'attuazione dei programmi di immunizzazione e di copertura vaccinale sistematica, essa è ancora una delle più comuni malattie dell'infanzia, indicando che i vaccini attuali e/o i calendari di vaccinazione non sono stati sufficientemente efficaci. È stata documentata una ripresa di casi di pertosse in popolazioni altamente vaccinate dei Paesi occidentali dal 1990 [19]. Scarsa qualità del vaccino, diminuzione dell'immunità indotta, adattamento degli agenti patogeni, sono alcuni dei motivi ritenuti responsabili per l'aumento dei casi di pertosse. La diffusione della malattia può essere favorita sì dalla disaffezione ai vaccini, ma anche dalle sue manifestazioni atipiche nella popolazione vaccinata e parzialmente immunizzata.

Molti casi di pertosse si segnalano in soggetti vaccinati [20] e in soggetti adulti [21] in cui i sintomi sono sfumati e la malattia difficile da diagnosticare e più facile quindi da trasmettere. Diversi fattori contribuiscono a questo parziale insuccesso della vaccinazione: il vaccino acellulare che è stato utilizzato dal 1990 offre minore protezione rispetto al vaccino a cellule intere precedentemente utilizzato e l'immunità svanisce col tempo. La vaccinazione induce un'immunità più debole e meno durevole della malattia naturale[22,23]: è chiaro che il vaccino a cellule intere ha maggiore effettività di quello preparato con poche componenti, ma è stato sostituito da quello acellulare per limitare le preoccupazioni di effetti avversi[24]. Entrambe le forme vaccinali (cellulare e acellulare) sono efficaci nel ridurre la gravità della malattia, ma non la trasmissione, con conseguente focolai di pertosse in coorti vaccinate. [25] Ricercatori italiani hanno dimostrato che i titoli anticorpali stimolati dalla vaccinazione scendono rapidamente [26].

È possibile che una ragione dell'inefficacia del vaccino sia dovuta alla via di introduzione: infatti la via iniettiva non simula quella naturale, che avviene attraverso le vie respiratorie e richiede anche la difesa delle IgA.[27] È probabile che il vaccino acellulare (fatto con le tossine) protegga dalla gravità della malattia ma non dalla presenza del batterio nelle vie aeree (analogamente a quello della difterite, anche se con maggior numero di componenti). Ciò comporta che i soggetti vaccinati possono essere asintomatici e nello stesso tempo portatori.

La vaccinazione anti pertosse è molto diffusa (DTP), ma la malattia non solo non è stata eradicata ma è in aumento[22]. Ciò significa ovviamente che la causa dell'aumento non è attribuibile alla scarsa copertura vaccinale ma ad altri fattori tra cui ovviamente la scarsa efficacia del vaccino nell'eradicare la malattia, l'emergenza di ceppi resistenti [28] e la crescita delle infezioni da

parapertosse che paradossalmente potrebbe essere favorita dalla vaccinazione della pertosse che secondo studi su animali interferirebbe con lo sviluppo dell'immunità naturale contro la parapertosse. Una epidemia di pertosse, si è verificata nel 2012 nel Regno Unito con quasi 10,000 casi confermati in laboratorio e 14 morti infantili attribuite a tale malattia. In tale occasione è stata condotta l'analisi genomica ed è stato dimostrato che l'epidemia era policlonale in natura [29]. Inoltre, gli antigeni del vaccino batterico acellulare mutano a tassi più elevati rispetto ad altri geni codificanti proteine di superficie e tale fenomeno è diventato più pronunciato dopo l'introduzione dei vaccini acellulari attuali. Gli autori concludono che la rapida evoluzione dei geni che codificano per gli antigeni controllati dal vaccino ha gravi conseguenze per la capacità dei vaccini attuali di continuare a controllare la pertosse.

Chiaramente, i vaccinologi si trovano di fronte alla difficile alternativa tra continuare a puntare sulla vaccinazione acellulare (meno efficace ma più sicura) o tornare a quella con batteri interi (più efficace ma meno sicura). Tutto ciò richiama la necessità di una visione del problema "vaccini" nell'ambito delle teorie della complessità applicate all'epidemiologia. In altre parole, l'effettività di ciascun singolo vaccino andrebbe valutata con un'ottica di tipo globale, tenendo conto di tutti i fattori in gioco.

Influenza

Il caso dell'influenza è emblematico di una vaccinazione molto utilizzata, soprattutto negli anziani, che viene giustamente raccomandata ma in cui non esistono prove farmacologica sicure, perché non è possibile proprio averle. È indubbio che la vaccinazione conferisca dei benefici a determinate fasce di popolazione, ma tale "evidenza" viene raccolta attraverso diversi indicatori rispetto allo studio RCT. L'effettività del vaccino contro l'influenza è da valutarsi in relazione ad altri fattori di rischio (es. età dei soggetti e patologie concomitanti) e all'epidemiologia stagionale; non esiste un consenso tra tutti gli autori [30]. Recenti rassegne della Cochrane Database, il "tempio" della EBM, sulla vaccinazione anti-influenzale hanno sollevato dubbi sull'efficacia nei bambini asmatici [31] e pure della vaccinazione dei lavoratori della sanità nel proteggere gli anziani nelle case di riposo [32].

Degli autori hanno effettuato uno studio epidemiologico sull'effetto della vaccinazione contro il virus H1N1 nella stagione 2009 [33]: 548 healthcare workers furono vaccinati con vaccino trivalente inattivato e il rischio di contrarre l'influenza fu valutato aggiustando per tutte le possibili variabili confondenti . La diagnosi di influenza fu confermata con test PCR in 96 lavoratori, mentre 452 risultarono negativi. L'analisi multivariata ha mostrato che il vaccino contro l'influenza non ha avuto alcun effetto protettivo su quella popolazione studiata (odds ratio 1.2, 95% confidence interval 0.7-1.9, p=0.48).

Secondo informazioni provenienti dallo stesso ISS, le vaccinazioni anti-influenzali sono raccomandate in alcune categorie a rischio ma "*È da notare, purtroppo, che le grandi meta-analisi*

non hanno considerato persone comprese nelle fasce d'età alle quali viene raccomandata la vaccinazione in Italia o alcune categorie a rischio. In parte, ciò è dovuto al limitato numero di studi randomizzati controllati sinora effettuati su questi gruppi di popolazione; infatti, non è etico somministrare un placebo invece del vaccino a persone a rischio di gravi complicanze, come appunto gli anziani o le donne al secondo o terzo trimestre di gravidanza".[8] Ecco quindi ammesso da fonte autorevole che non ci sono studi in doppio cieco.

Nel caso dell'influenza è evidente che non ci sono prove farmacologiche rigorose dell'efficacia del vaccino perché ogni anno il virus cambia, per cui non sarebbe comunque possibile fare tali studi. Certo, si può farlo "a posteriori", come infatti è stato fatto, paragonando i vaccinati con i non vaccinati: negli anziani la mortalità è inferiore tra i vaccinati che tra i non vaccinati. Pare una evidenza "forte" in quanto sul dato della mortalità non ci si può sbagliare e su tale evidenza si sono fondate tante raccomandazioni, finché dei ricercatori hanno dimostrato la fallacia di tale ragionamento: infatti l'insieme degli anziani che si vaccinano NON è paragonabile a quello degli anziani che non si vaccinano, essendo la scelta di vaccinarsi una variabile a sua volta dipendente dallo stato di salute, dal lavoro, dalla residenza e da molti altri fattori che sono diversi nei due gruppi[34]. Senza volerne negare l'utilità in alcuni sotto-gruppi di popolazione, la vaccinazione anti-influenzale è una delle più discusse anche dagli esperti della Cochrane Collaboration. Per l'influenza si è visto che l'obbligo vaccinale per il personale sanitario ha aumentato certamente il numero di sanitari che si vaccinano (cosa alquanto ovvia) ma non ci sono prove che ciò abbia portato a reali benefici per il personale o per gli assistiti [35]. Nei bambini sotto i 2 anni non ci sono però prove di efficacia e non deve essere raccomandata[30,36].

A questo proposito va segnalato che nella circolare ministeriale 2016-2017 sull'influenza, sono presenti frasi discutibili, perché si ammette che non ci sono studi sui bambini ma se il pediatra vuole vaccinarli va bene lo stesso, e con le stesse "regole".[9]

Nel documento a pagina 12 si legge: "*L'inserimento dei bambini sani di età compresa tra 6 mesi e 24 mesi (o fino a 5 anni) nelle categorie da immunizzare prioritariamente contro l'influenza stagionale è un argomento attualmente oggetto di discussione da parte della comunità scientifica internazionale, soprattutto a causa della mancanza di studi clinici controllati di efficacia*" e poi "*Pur in assenza di raccomandazioni per la vaccinazione dei bambini "sani" di età superiore a 6 mesi, qualora il loro pediatra optasse per tale scelta sono valide le stesse regole (dosaggio, n° di dosi) indicate per i bambini appartenenti ai gruppi di rischio*".

Quindi qui abbiamo la situazione in cui il Ministero dichiara che non ci sono evidenze di efficacia per la vaccinazione antiinfluenzale nei bambini piccoli sani, e questo è vero. Più avanti dichiara che se il bambino piccolo (superiore ai 6 mesi) è MALATO (es. malattie croniche a carico

---

8 http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?approfondimento_id=6947
9 http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2016&codLeg=55586&parte=1%20&serie=null

dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO) vi è una raccomandazione per vaccinarlo. Questo è discutibile ma a livello precauzionale la cosa potrebbe essere ammissibile, almeno in teoria. Infine, secondo il ministero, il Pediatra può "optare" per vaccinare i bambini definiti "sani" e dare lo stesso dosaggio di vaccino. Viene da chiedersi quindi per quale motivo recondito dovrebbe vaccinare un bambino sano (normale), esponendolo ad un rischio benché minimo e con aggravio delle finanze del SSN (sia per il costo del vaccino sia per il compenso che riceve il pediatra ad ogni vaccinazione che fa)? Una cosa inconcepibile se la si guarda secondo i criteri normali della medicina scientifica. D'altra parte, un medico che solleva dubbi sulle vaccinazioni indiscriminate rischia la radiazione o sanzioni.

Certo un problema così grande e serio come la profilassi dell'influenza non può essere risolto in poche battute, ma era importante accennare anche in questo caso al dibattito in corso che giustifica varie posizioni e la mancanza di un consenso. Detto questo, chi scrive si permette di offrire la propria opinione, maturata a seguito di un'analisi ancorché incompleta della letteratura e delle proprie conoscenze di patologia. La vaccinazione anti-influenzale ha scarsa efficacia, ma probabilmente è una delle più raccomandabili, soprattutto ai soggetti a rischio di complicazioni coronariche [37]. Sembra un paradosso ma è così. La spiegazione sta in tre considerazioni: a) l'influenza è una malattia ad alta prevalenza, a differenza di tante altre malattie in cui ci sono vaccini obbligatori ma non esistono (a prescindere dal problema se la loro scarsa prevalenza sia dovuta al vaccino o ad altre ragioni, argomento discusso altrove); b) l'influenza nella persona già debilitata è causa di frequente mortalità, c) le persone anziane e già debilitate nella nostra società sono numerose. Di conseguenza, per questa malattia si può ben dire che una vaccinazione di scarsa efficacia può salvare molte vite. Ad esempio, anche se il vaccino fosse efficace solo nel 20-30% dei casi, il risultato, comunque, potrebbe forse essere un risparmio di molte centinaia di vite per anno.

Morbillo

Anche se, come si è visto sopra, l'andamento epidemiologico del morbillo (soprattutto per quanto riguarda la mortalità) era in calo ben prima dell'introduzione della vaccinazione, sussistono pochi dubbi che l'introduzione del vaccino abbia ridotto la malattia a casi sporadici, che si presentano per lo più tra individui non vaccinati. Una rassegna sull'effettività e gli effetti indesiderati associati con il vaccino MPR nei bambini fino a 15 anni di età ha mostrato che il vaccino contro il morbillo è effettivo almeno per il 95%, quello della parotite tra il 69% e l'81% secondo i ceppi usati, mentre non sono stati trovati dati sicuri per quello contro la rosolia[38]. Attenzione: dire che una vaccinazione ha un'efficacia al 95% NON significa che il calo della morbilità/mortalità della malattia sia dovuto per il 95% al vaccino (come alcuni vorrebbero far credere). Significa che il 95% dei trattati col vaccino ha sviluppato una risposta immunitaria verso l'antigene.

Il morbillo è una vaccinazione di buona effettività, ma vi sono delle incongruenze per il fatto che la copertura vaccinale non concorda con la prevalenza dei casi: ad esempio, nel 2015 si sono avuti pochissimi casi persino nella provincia di Bolzano che è quella con le minori coperture vaccinali (solo 7 casi su 258 in tutta Italia, con una copertura vaccinale di solo 60%).[10] Ciò potrebbe voler dire a) che la scarsa prevalenza del morbillo in tale provincia è dovuta anche ad altri fattori non strettamente correlati con la copertura vaccinale, b) che l'effetto "gregge" non è poi così importante come si stima, c) che l'effetto "gregge" funziona anche con bassa copertura vaccinale. Sono necessari ulteriori studi per chiarire queste alternative.

L'esperienza del Giappone è indicativa per illustrare l'impatto della vaccinazione a livello dell'intera popolazione: In tale nazione la vaccinazione per il morbillo fu sospesa a seguito di numerose segnalazioni di effetti avversi, per cui la malattia riprese a diffondersi e rimase presente in modo endemico con migliaia di casi ogni anno, tanto che gradualmente il vaccino fu re-introdotto (offerto come opzione volontaria).

Un'altra ragione per cui la vaccinazione contro il morbillo ha una buona effettività è che, trattandosi di virus vivo attenuato, esso si può diffondere anche tra i vaccinati. Tuttavia, va precisato che non vi sono dati precisi sulla percentuale di popolazione necessaria e sufficiente affinché il fenomeno dell'immunità di gregge abbia una certa rilevanza (si vedrà dopo).

Col morbillo sono insorti altri problemi che non ci si aspettava. In un Paese come gli USA in cui il vaiolo, la difterite, la poliomielite e il tetano sono state portate sotto controllo ANCHE attraverso l'immunizzazione di una proporzione moderatamente alta di cittadini, ci si aspettava che intense campagne di vaccinazione avrebbero portato alla scomparsa o persino l'eradicazione anche del morbillo. Questo obiettivo avrebbe dovuto essere ancora più facile da raggiungere, in quanto si pensava che non esistessero portatori cronici asintomatici. Eppure il programma di eradicazione, lanciato negli anni '60, non ha funzionato, nel senso che la malattia c'è ancora e se calano le coperture vaccinali, ricompaiono dei casi, sporadicamente o in piccoli gruppi di cittadini, (soprattutto se non vaccinati).

Quindi, nonostante la vaccinazione dia una buona immunità rispetto alla comparsa dei sintomi e certamente faccia diminuire i casi, la malattia non è stata debellata. È curioso che il secondo obiettivo elencato nel nuovo piano vaccinale del Ministero 2017-2019 (dopo "mantenere lo stato "polio-free") sia ancora "raggiungere lo stato morbillo-free e rosolia-free". Vista l'esperienza di altri Paesi, in cui tale obiettivo non è stato mai raggiunto, è lecito chiedersi se tale obiettivo sia realistico sul piano tecnico, oltre che entusiasmante su quello politico.

Esistono altre perplessità di ordine tecnico-epidemiologico sulla generale effettività della vaccinazione anti-morbillo. È indubbio che l'effetto della vaccinazione sia di più breve durata rispetto all'immunità conferita dalla malattia naturale e pertanto i casi di morbillo (soprattutto tra i

---

10 http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino/RM_News_2016_32.pdf

non vaccinati ma anche tra coloro che, pur vaccinati, hanno perso l'immunità) tendono a spostarsi verso un'età più avanzata. A differenza del morbillo infantile, il morbillo dell'adulto è molto più pericoloso e spesso il malato deve essere ricoverato in ospedale. È poi particolarmente pericoloso se è contratto dalle donne in gravidanza. I pericoli si estendono, ovviamente, dalla madre ai feti e ai neonati che sono troppo piccoli per essere vaccinati e dipendono dagli anticorpi ereditati dalla madre.

D'altra parte, alcuni studi dimostrano che l'immunità transplacentare, assieme a quella conferita dagli anticorpi IgA presenti nel colostro e nel latte materno, diminuisce più velocemente nei figli di madri vaccinate per morbillo rispetto a quelle che hanno contratto naturalmente l'infezione.[39] Quindi quelle madri, vaccinate in età infantile, potrebbero avere pochi anticorpi da passare ai propri figli e potrebbero di conseguenza non essere in grado di garantire loro una protezione efficace. Il modo più sicuro e provato, per le madri, di salvaguardare i loro figli che rischierebbero di morire per il morbillo, resta l'aver contratto naturalmente il morbillo. Questo aspetto chiaramente non va trascurato nel progettare delle campagne di vaccinazione in Paesi dove il morbillo è ancora endemico ma se ne deve tener conto anche nell'insieme delle politiche vaccinali qui da noi, dove vi è alta preoccupazione per la difficoltà di "eradicare" la malattia stessa e i fallimenti di efficacia in una significativa percentuale di vaccinati..

Il morbillo è considerato un indicatore dell'efficienza delle strategie vaccinali ed è quindi importante approfondire le ragioni di un parziale "scacco" dei tentativi di eradicazione. Una recente rassegna ne parla in modo estensivo e qui si riportano i principali risultati esposti.[40]. La trasmissione del virus avviene da uomo a uomo, ma le vie di contagio e di diffusione sono ancora discusse. La trasmissibilità è così allarmante che c'è preoccupazione per il fatto che questo virus possa essere utilizzato come arma biologica.

Durante l'era pre-vaccino, il morbillo era limitato al gruppo di età pediatrica in quanto l'infezione naturale così diffusa conferiva immunità permanente. Il vaccino attuale per questa infezione umana è stato sviluppato 50 anni fa e dalla sua introduzione l'incidenza e la mortalità sono scese drasticamente (la mortalità soprattutto nelle nazioni a risorse limitate perché in quelle occidentali era già molto bassa). La vaccinazione è risultata molto efficace ed i responsabili della sanità pubblica stanno ora contemplando il targeting del morbillo come il prossimo agente patogeno da eradicare dopo la polio. Tuttavia, il vaccino attuale non offre una completa garanzia di protezione e le limitazioni sono sempre più evidenti (le citazioni della letteratura sono nella rassegna sopra citata [40]:

- I ceppi più recenti mostrano epitopi che non sono condivisi dai ceppi del vaccino

- Sono state riportate variazioni nell'efficacia della neutralizzazione contro il MeV selvatico

- Nonostante la disponibilità del vaccino, ogni anno in tutto il mondo vengono segnalati più di 20 milioni di casi di morbillo. Nel 2010, si sono avuti 139.300 morti dovuti al morbillo, in gran parte nei

Paesi sottosviluppati, dove ci sono forti carene nutrizionali ed igieniche. A questo proposito va sottolineato il fatto che la supplementazione di vitamina A migliora l'efficacia stessa del vaccino [41].

- La presenza di casi di morbillo è nota anche nel mondo sviluppato, tra cui America, Europa, Nuova Zelanda, Spagna, Francia, Germania, Regno Unito, Romania e un gran numero di altri paesi europei ed il fenomeno continua.

- L'anno 2014 ha visto il maggior numero di casi di morbillo negli Stati Uniti

- Viene osservato in tutta Europa e in altri paesi sviluppati che il morbillo si presenta sotto forma di focolai. È importante notare che i focolai sono visibili anche in comunità e individui ben vaccinati.

- L'Agenzia per la protezione della salute di Inghilterra e Galles ha dichiarato che questa infezione è endemica.

- Il vaccino, il più importante intervento che ostacola la trasmissione del morbillo, non è in grado di conferire abbastanza immunità al pubblico e risulta evidente dal fatto che nel 2011 circa 30.000 casi si sono verificati in Europa, anche in Nazioni con alta copertura vaccinale.

- Numerosi casi di morbillo sono stati segnalati in soggetti precedentemente vaccinati. Una percentuale molto elevata del 47% di bambini pre-vaccinati è riportata dagli Stati Uniti.

- La sieroconversione dopo la vaccinazione da morbillo monodimensionale era solo dell'81,5% e anche dopo due dosi circa il 2% -10% di soggetti vaccinati con due dosi di vaccino contro il morbillo non riescono a sviluppare un'immunità protettiva.

- La risposta al vaccino contro il morbillo varia dalle persone ed è il risultato dei genotipi dell'HLA, dei polimorfismi dei recettori delle citochine e delle molecole CD46 di membrana. Questi fattori genetici sono la causa dei fallimenti dell'immunità di gregge, superiori a quelli inizialmente previsti.

Quest'ultima problematica non contesta la "effettività" generale della vaccinazione antimorbillosa nel singolo individuo e il fatto che sia il miglior modo per evitare la malattia (che può dare gravi complicazioni), ma mette in risalto come i problemi dell'immunizzazione di massa potrebbero e dovrebbero essere considerati sotto varie angolature e modelli di maggiore complessità, nell'interesse della salute pubblica. Nella speranza probabilmente vana di eradicare completamente la malattia col solo vaccino nelle società sviluppate, puntare sulla lotta alla "vaccine hesitancy" e ai medici "dissenzienti" potrebbe rivelarsi - anzi allo stato attuale pare probabile che si riveli – una pericolosa ingenuità che sottovaluta altri importanti fattori dell'epidemiologia del morbillo.

Rosolia

Anche la vaccinazione contro la rosolia ha mostrato sul campo una buona effettività e i casi ormai sono sporadici (24 nel 2015 e 27 nel 2016). Inutile dire che tale vaccinazione è logicamente e

sicuramente proponibile alle donne prima di un'eventuale gravidanza, nel caso non avessero contratto la malattia in precedenza (cosa che si può verificare mediante il titolo anticorpale). Resta in discussione la necessità di vaccinare tutti, compresi i bambini maschi e quelli lontani dall'età fertile, nelle attuali condizioni in cui la malattia è sporadica.

Emofilo

Certamente la vaccinazione contro l'*Haemophilus influenzae* ha mostrato una buona efetività nel ridurre la malattia. Tuttavia si sono resentati nuovo problemi. Tra i numerosi ceppi di il vaccino Hib copre solo il tipo b. Nonostante la sua intenzione di ridurre il trasferimento sintomatico o asintomatico di questo batterio, l'introduzione del vaccino Hib ha inavvertitamente spostato gli equilibri, aumentando la pressione selettiva, da questo ceppo dominante verso altri tipi di H. influenzae (tipi da A a F) [42]. Questi ceppi stanno causando malattie invasive di elevata gravità con una crescente incidenza negli adulti nell'era della vaccinazione massale dei bambini con il vaccino Hib. Quindi la popolazione generale è più vulnerabile alla malattia invasiva ora di quanto non fosse prima dell'inizio della campagna di vaccinazione massale con Hib.

Papilloma

Sulla vaccinazione contro il papillomavirus ci sono notevoli disparità di vedute. Essa è stata introdotta per la prevenzione del cancro della cervice uterina (in cui i papillomavirus giocano un ruolo patogenetico fondamentale). I problemi sono molti, il primo dei quali è lo stesso sopra enunciato a riguardo delle prove di efficacia: si introduce un farmaco nella popolazione a seguito di una ipotesi di plausibilità biologica (=se il cancro è dovuto al papillomavirus, combattendo il papilloma ridurremo il cancro) ma non si ha alcuna prova che ciò avvenga nella realtà. In pratica, le ragazze italiane stanno facendo un esperimento (senza che sia stato detto loro ciò) per verificare se tale ipotesi sia corretta. Auguriamoci che sia così, ovviamente, ma che le cose stiano in questi termini andrebbe detto almeno ai medici e ai pazienti sottoposti all'esperimento. Uno dei Centri di ricerca che maggiormente ha contribuito alla crescita di una cultura farmacologica basata sulle evidenze è il Mario Negri. A proposito della vaccinazione anti papillomavirus, il Dipartimento di Sanità Pubblica nel 2008 ha emesso un comunicato critico[11], in cui segnalava che esistono dubbi legittimi sulla opportunità di una vaccinazione così come proposta in tale occasione. Infatti, su 100.000 donne solo 10-15.000 hanno un'infezione persistente e di esse solo pochi casi che non effettuano il Pap-test avranno un cancro della cervice uterina. Poiché il tempo fra l'infezione e il tumore è di alcuni decenni (20-40anni) e il vaccino disponibile al momento copre solo il 65% delle infezioni, solo fra alcuni decenni si potrà sapere qual è l'impatto sul tumore della cervice uterina che sarà comunque piccolo e in funzione dell'esecuzione del Pap-test e test HPV. Inoltre, il Mario Negri segnalava che non è noto se la neutralizzazione dei tipi HPV 6,11,16 e 18 non determini una

11 http://www.marionegri.it/Note+sull'uso+del+vaccino+Hpv+in+sanit%C3%A0+pubblica/40199,News.html

maggior probabilità di infezione da parte degli altri genotipi, né è prevedibile se negli anni il virus HPV subisca mutazioni che cambino la relativa virulenza dei vari tipi. Il comunicato concludeva che "*per le ragioni sopra esposte si ritiene che il vaccino attualmente disponibile non abbia caratteristiche tali da essere posto fra le vaccinazioni obbligatorie, perché non rientra fra le azioni prioritarie per la sanità pubblica; ciò non toglie che esso possa essere comunque valido per singoli casi. Si auspica una campagna di informazione per far conoscere ai cittadini e agli operatori sanitari vantaggi e limiti della prevenzione primaria e secondaria del tumore della cervice uterina*". Questo esempio fa capire come siano legittimi ed autorevoli i dubbi su questo tipo di vaccinazione, introdotta sulla base di un ragionamento di plausibilità biologica ma senza alcuna prova di efficacia nella prevenzione del tumore, la malattia che si dice di voler prevenire. Resta da capire perché, nonostante tali contrarietà, si sia scelto ugualmente di introdurre la vaccinazione per tutte le ragazze e ora anche per i maschi, per estensione basata sulla possibilità di un ragionamento ma la cui efficacia è tutta da dimostrare.

Viene anche da chiedersi se le campagne vaccinali per l'HPV siano accompagnate da adeguate informazioni per l'effettuazione di programmi di screening (Pap-test e test HPV) e soprattutto per il corretto e sano comportamento sessuale, cosa che certamente sarebbe più efficace di una (presunta) sicurezza infettiva che verrebbe ad essere concepita da un giovane che si sente pienamente protetto dalla vaccinazione ma che potenzialmente "coprirebbe" solo una delle possibili gravi malattie a trasmissione sessuale.

Alcune perplessità di questo tipo sorgono se si legge il pamphlet "Vaccinazioni, dubbi e risposte" della Regione Veneto, definito come "Documento informativo ad uso dei genitori" e pubblicato in 71.000 copie nell'ottobre 2014. A parte i dati epidemiologici e i dati sul vaccino (tra cui gli effetti avversi non indifferenti), per quanto riguarda i consigli si legge solo e testualmente (pag. 79): "*Ha senso rischiare la malattia quando abbiamo a disposizione un vaccino sicuro ed efficace? No, - perché il tumore del collo dell'utero, anche se raro, è una malattia grave e - perché non tutte le donne si sottopongono allo screening oncologico che consente la diagnosi precoce del tumore al collo dell'utero*". Quindi, nessun dubbio, nessun altro consiglio, persino si prospetta indirettamente la possibilità che il vaccino possa sostituire lo screening. O almeno il messaggio che si percepisce può essere quello. Sarebbe interessante verificare in pratica come è affrontato il caso concreto della ragazza o del ragazzo che vanno a farsi vaccinare, ma chi scrive non ne ha la possibilità e può solo manifestare la propria perplessità.

Varicella

L'introduzione del vaccino per debellare la varicella presenta dei dubbi che meritano una riflessione[43]. Il nuovo piano lo prevede in contemporanea combinazione con il vaccino contro morbillo-parotite-rosolia. Ebbene, forse non tutti sanno che da diversi anni la percentuale di copertura del vaccino contro il morbillo non supera il fatidico 95% di copertura. In sostanza significa che, con molta probabilità, lo stesso risultato potrebbe verificarsi per l'inoculazione del

virus della varicella. In questo caso si rischia, nonostante gli sforzi del Sistema Sanitario, di non debellare la malattia e rimane il pericolo di contrarla in età adulta. Questo fallimento è già avvenuto per il morbillo, ripetere l'errore anche per la varicella propone dubbi anche sul piano etico.

Va segnalato anche che la aggiunta del vaccino contro la varicella al MPR (da trivalente a tetravalente) raddoppia il rischio di convulsioni rispetto al solo MPR (vedi cap. 4)[44,45], nonché c'è la possibilità di 'vaccine shedding' come da foglietto illustrativo e cioè di "contagio" da soggetti recentemente vaccinati con vaccino antivaricella fino a 6 settimane post inoculo.

Meningococco

Il meningococco (Neisseria meningitidis) è un batterio diffuso in tutto il mondo: vi sono 13 sierotipi differenti, ma solo i sierotipi A, B, C, W135 e Y sono frequente causa di malattia meningococcica. L'infezione si trasmette attraverso le goccioline respiratorie. La meningite è la presentazione più comune di malattia invasiva da meningococco. I sintomi di meningite sono comparsa improvvisa di febbre, mal di testa, e rigidità del collo, spesso accompagnata da altri sintomi, quali nausea, vomito, fotofobia (sensibilità dell'occhio alla luce), e stato mentale alterato.

Questo batterio è presente normalmente nel naso-faringe di molte persone (1-2%) senza provocare malattia. In alcuni casi, per motivi non ancora conosciuti, il meningococco causa gravi malattie invasive, come la meningite e la setticemia. [12] Il sierotipo C è uno dei più rappresentati nei Paesi Europei, ed ha avuto una recente recrudescenza in Toscana. L'altro sierotipo più diffuso nel nostro Paese è il ceppo B. Gli altri sierotipi A, W135 e Y, contenuti nel vaccino coniugato quadrivalente, sono più rari nel nostro Paese, anche se il sierotipo Y è in aumento, soprattutto tra gli adolescenti.

Come riportato dal sito VaccinarSi,[13] la meningite da meningococco in Italia ha un'incidenza minore rispetto al resto d'Europa. I dati dal 1995 al 2010 mostrano un picco nel 2004 (0,6/100.000) e, negli ultimi anni, una diminuzione dell'incidenza (0,3/100.000 nel 2006-2009 e, 0,24/100.000 nel 2010). I ceppi B e C rimangono ad oggi i prevalenti e negli ultimi anni si osserva un aumento del primo e una parallela diminuzione del secondo. In tutto, fra il 2001 e il 2007, si sono registrati in Italia 447 casi di meningiti da meningococco di gruppo C, con 63 decessi (14%). Almeno due terzi dei casi di meningite da meningococco in Italia sono sporadici; si verificano tuttavia anche piccoli focolai epidemici (cluster).

L'incidenza delle malattie meningococciche in Italia e la distribuzione relativa di sierogruppi e sierotipi presentano fluttuazioni nel tempo e per area geografica, documentate anche in epoca pre-vaccinale; la ragione di tale variabilità non è chiara, ma è presumibilmente legata alla biologia del

---

[12] http://www.fimpnapoli.it/attachments/article/410/Opuscolo%20%20I%20VACCINI%20E%20LE%20VACCINAZIONI-%20SIF%202017.pdf
[13] http://www.vaccinarsi.org/malattie-prevenibili/malattie-da-meningococco.html

meningococco e alla sua alta variabilità genetica e antigenica. Va precisato che non risulta alcuna epidemia di malattie invasive da meningococco, in particolare dal B. L'unica "epidemia" in corso nel 2016 e 2017 è di tipo mediatico. Ecco i dati sulle malattie invasive da meningococco (ISS - dati sorveglianza malattie batteriche invasive al 16 novembre 2016[14]):

2011: 152 casi (incidenza 0,25 x 100.000), di cui 76 da men. B*
2012: 138 " (" 0,23 x 100.000), " " 55 da men. B
2013: 172 " (" 0,29 x 100.000), " " 56 da men. B
2014: 164 " (" 0,27 x 100.000), " " 55 da men. B
2015: 196 " (" 0,32 x 100.000, " " 49 da men. B
2016: 175 " (" 0,38 x 100.000), " " 67 da men. B
* NB: si tratta dei casi tipizzati, ma ogni anno il 30%~ dei casi non è tipizzato.

Il piano Nazionale Vaccini/PNV 2016-18 prevede tra l'altro l'offerta gratuita del vaccino antiMenB ai nuovi nati, ma strati crescenti di popolazione allarmata non rientranti nell'offerta PNV chiedono comunque la vaccinazione. Manca però un'informazione esauriente e comparativa sull'entità (quantitativamente minima) del rischio reale rispetto a quello che i media fanno percepire, nonché sul bilancio rischi/benefici di un vaccino tuttora sottoposto a "monitoraggio addizionale", di cui, tra l'altro, non è ben chiarita l'efficacia pratica protettiva, né la durata della protezione.

Le uniche prove esistenti sul vaccino Anti-meningococco B riguardano la immunogenicità, vale a dire il fatto che l'iniezione di materiale estraneo fa aumentare gli anticorpi. MA QUESTO NON E' UN CRITERIO DI EFFICACIA! E' OVVIO CHE INIETTANDO MATERIALE ESTRANEO AUMENTANO GLI ANTICORPI. QUEL CHE CONTA, IN PRATICA, E' VERIFICARE SE PROTEGGE DALLA MALATTIA. MA NON CI SONO PROVE. E' una nozione elementare di medicina basata sulle evidenze (EBM) il fatto che la conoscenza (sempre parziale) di un ipotetico meccanismo d'azione NON BASTA PER STABILIRE L'EFFICACIA DI UN FARMACO. Infatti finora nei paesi civili il vaccino era somministrato solo in casi particolari, di reali emergenze epidemiche. Un eventuale obbligo indiscriminato di vaccinazione per tutti i bambini italiani comporterebbe, di fatto, uno studio sperimentale, ma il grave (scientificamente parlando) è che tale esperimento non servirebbe nemmeno a stabilire l'efficacia del vaccino. Infatti essendo un obbligo imposto a tutti in un setting non di tipo sperimentale, mancherebbe un adeguato gruppo di controllo in cui si valutasse correttamente l'incidenza della malattia (e degli effetti avversi dei vaccini) in un gruppo comparabile di non vaccinati. Lascia molto perplessi che una simile somministrazione indiscriminata sia promossa e supportata da quelle società "scientifiche", tra cui quella dei pediatri e dei medici di medicina generale, che fino a ieri erano paladini della EBM.

Il fatto che la vaccinazione contro il meningococco B sia fatta senza prove di efficacia è dichiarato in un documento dell'Istituto Superiore di Sanità del giugno 2014, intitolato "*Dati e evidenze disponibili per l'introduzione della vaccinazione anti-meningococco B nei nuovi nati e negli*

[14] http://bit.ly/2qvHRiJ

adolescenti" a cura del Gruppo di Lavoro del CNESPS -ISS [15]. Il paragrafo seguente rappresenta una sintesi dei dati più salienti di tale documento.

"*Dal 14 gennaio 2013 l'EMA ha autorizzato l'immissione in commercio di un nuovo vaccino contro il meningococco di sierogruppo B per il quale non esiste altro vaccino disponibile. Si tratta di un vaccino multicomponente (4CMenB), composto da tre proteine antigeniche ricombinanti purificate di Neisseria meningitidis sierogruppo B e da vescicole della membrana esterna del batterio. Il vaccino antimeningococco B è stato registrato sulla base di studi clinici di immunogenicità e sicurezza. L'efficacia, come riportato nella scheda tecnica, non è stata direttamente valutata ma è stata dedotta attraverso l'analisi delle risposte anticorpali, misurate attraverso la serum bactericidal activity (hSBA), verso i quattro antigeni del vaccino: NadA, fHbp, NHBA, PorA P1.4. Sebbene ci siano prove a sostegno dell'immunogenicità degli antigeni contenuti nel vaccino 4CMenB, bisogna ricordare che i ceppi valutati sono soltanto una frazione di tutti quelli che possono causare una malattia invasiva. Differenti ceppi di meningococco possono, infatti, comportarsi diversamente al test. Relativamente alla persistenza della risposta immunitaria, i dati disponibili non sono sufficientemente solidi per trarre conclusioni definitive. Dagli studi considerati sembra che i titoli anticorpali, misurati circa 3 anni dopo il completamento del ciclo primario, diminuiscano. Inoltre la riduzione dei titoli anticorpali nel tempo è risultata molto variabile a seconda dei diversi ceppi di meningococco B utilizzati per valutare la risposta immunitaria; non è chiaro se questo rifletta una reale differenza della persistenza dell'immunogenicità per i ceppi testati o soltanto una diversa suscettibilità dei ceppi all'attività battericida del test. La reazione avversa più rilevante e frequente è stata la febbre (≥38°C) riportata dal 69%-79% dei bambini vaccinati con 4CMenB insieme ai vaccini di routine rispetto al 44%-59% nei gruppi che avevano ricevuto solo vaccini di routine. Episodi di febbre ≥39°C sono stati riportati nel 15-17% dei casi. Al momento non sono disponibili dati sufficienti sulla frequenza di reazioni avverse, in particolare la febbre, successive alla vaccinazione con solo 4CMenB*."

Nel 2016 sono usciti altri lavori che confermano il fatto che non ci sono prove di efficacia clinica del vaccino [46,47]. Quest'ultimo lavoro, fatto in Spagna, dimostra anche che la copertura del vaccino (valutata non come efficacia ma solo come risposta anticorpale) o è stata del 68,67%, 51,33%, 15,33% e 2% dei ceppi coperti da uno, due e tre antigeni vaccinali. Poiché la distribuzione dei cloni batterici potrebbe variare nel tempo, il che a sua volta potrebbe portare a cambiamenti nella copertura vaccinale, è necessaria una continua sorveglianza dettagliata e un monitoraggio dell'espressione degli antigeni dei vaccini nei paesi in cui viene introdotto il vaccino multicomponente. Questo è veramente importante dove la maggior parte dei ceppi sono coperti da un solo antigene vaccinico ed è elevata la possibilità di comparsa di mutanti che sfuggono al vaccino stesso.

---

[15] http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/Istruttoria%20MENINGOCOCCO%20B.pdf

Desta quindi perplessità il fatto che il già citato opuscolo delle Società Scientifiche[16] affermi che "*La vaccinazione contro il meningococco B rappresenta una necessità epidemiologica, ma anche etica e comunicativa non eludibile. Per tali ragioni si raccomanda il suo utilizzo per la vaccinazione gratuita di tutti i lattanti*." [17] Il fatto che la malattia sia grave non giustifica la "necessità" epidemiologica e men che meno etica di imporre un vaccino se non c'è prova che esso sia efficacie e se non ci sono dati sulla sua innocuità. Curiosamente, i dubbi sull'innocuità sono confermati indirettamente dallo stesso documento là dove dice che "*A tale proposito, si sottolinea l'importanza di segnalare gli eventuali eventi avversi ad un vaccino di concezione innovativa come quello contro meningococco B. La somministrazione separata da altri vaccini può facilitare la valutazione di sicurezza senza fattori di confondimento*." Si potrebbe facilmente commentare che il fatto che un vaccino sia di "concezione innovativa" e abbia un ignoto profilo di efficacia e sicurezza dovrebbero far propendere per la massima pridenza e certo non per la somministrazione obbligatoria.

Perché il vaccino di solito non è (provato come) un farmaco

Si è detto che le prove "canoniche" di efficacia di un farmaco sono quelle ottenute in studi RCT ma questo non si applica ai vaccini. Ci sono molte ragioni tecniche per cui è difficile se non impossibile fare queste prove e, infatti, queste prove per la maggior parte dei vaccini non vengono fatte e non vengono richieste per la registrazione. Questo è un dato di fatto che va conosciuto e detto chiaramente senza false remore alla popolazione e ai medici. In altre parole, non è giustificabile chi sostiene, sapendo che non è vero, che "i vaccini sono farmaci" a tutti gli effetti.

Nell'opuscolo "Domande e risposte sui vaccini" diffuso dalla SIMG nel 2017 si legge (pagg 18 e 19): "L'efficacia e la sicurezza dei vaccini vengono testate in differenti fasi. Le prime tre fasi si svolgono prima della commercializzazione del vaccino, e vengono definite FASE I, II, III. Dopo la commercializzazione del vaccino si passa alla FASE IV. Tutte queste fasi sono regolate da una rigida normativa comunitaria e nazionale. Prima della sperimentazione sull'uomo vengono generalmente fatte delle sperimentazioni in laboratorio ("in vitro") e sull'animale. Il vaccino viene controllato dal punto di vista delle possibili contaminazioni chimiche e biologiche. Grazie agli studi di fase I, II e III, quando un vaccino viene immesso in commercio si conosce già la percentuale delle reazioni avverse più comuni, previste in termini percentuali a livello di popolazione (anche se non prevedibili nel singolo caso)." Questo discorso sembra indicare proprio che lo studio dei vaccini prima della commercializzazione segua le stesse regole dei farmaci. Purtroppo non è così, ma l'opuscolo stesso non chiarisce affatto i termini della questione.

---

[16] http://www.fimpnapoli.it/attachments/article/410/Opuscolo%20%20I%20VACCINI%20E%20LE%20VACCINAZIONI-%20SIF%202017.pdf
[17] http://www.fimpnapoli.it/attachments/article/410/Opuscolo%20%20I%20VACCINI%20E%20LE%20VACCINAZIONI-%20SIF%202017.pdf

La sperimentazione dei farmaci si basa su varie fasi[18]:

Ha inizio con lo studio di fase 1 la sperimentazione del principio attivo sull'uomo che ha lo scopo di fornire una prima valutazione della sicurezza e tollerabilità del medicinale; viene seguita dalla fase 2 (definito anche terapeutico-esplorativo) in cui comincia ad essere indagata l'attività terapeutica del potenziale farmaco, cioè la sua capacità di produrre sull'organismo umano gli effetti curativi desiderati su un gruppo sufficiente ma non molto grande di soggetti. Ci sono però ancora altri quesiti a cui bisogna dare una risposta: ma il farmaco quanto è efficace? Ha qualche beneficio in più rispetto a farmaci simili già in commercio? E qual è il rapporto tra rischio e beneficio? A tutte queste domande si risponde con lo studio di fase 3 (o terapeutico-confermatorio). In questo caso non sono più poche decine i pazienti "arruolati", ma centinaia o migliaia. L'efficacia del farmaco sui sintomi, sulla qualità della vita o sulla sopravvivenza è confrontata con un placebo (sostanza priva di efficacia terapeutica), con altri farmaci già in uso, o con nessun trattamento.

Quindi per presentare una vera e propria prova di efficacia di un farmaco o vaccino (dopo aver verificato la buona preparazione, l'innocuità e la farmacocinetica nello studio di fase 1) bisogna:

1. Selezionare un campione rappresentativo della popolazione che dovrà essere trattata.

2. Dividerlo in modo randomizzato in due gruppi

3. Somministrare a metà delle persone il farmaco o vaccino (gruppo A) e a metà un placebo (Gruppo B), preferibilmente in doppio cieco (né il medico né il paziente sanno cos hanno ricevuto). Meglio anche in triplo cieco: neppure chi fa la statistica sa a quale gruppo appartenevano i vari soggetti.

4. Per i farmaci: valutare l'efficacia nei termini della diminuzione di sintomi o di mortalità o fdi altri parametri. Per i vaccini: attendere del tempo e vedere quanti soggetti si ammalano nel gruppo A rispetto al gruppo B

5. Fare delle valutazioni anche degli effetti avversi e altre farmacoeconomiche, ecc.

6. Questo è detto studio clinico di fase 2. Sarebbe poi necessario fare uno studio sulla popolazione più vasta, detto fase 3, come sopra si accennava.

E' persino OVVIO che uno studio di tal genere NON PUO' essere fatto sui vaccini per le seguenti ragioni:

a) La farmacocinetica per i vaccini non è fattibile o non è credibile, in quanto non si distribuiscono in modo omogeneo nel corpo e le dosi non sono sufficienti a trovarli nel sangue o nei vari tessuti potenzialmente affetti dalla loro presenza (es. milza, linfonodi, sistema nervoso). Infatti tale prova NON è richiesta per la registrazione di un veccino, a differenza di quanto è richiesto per un farmaco chimico.

---

18 http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-nasce-un-farmaco

b) Selezionare un gruppo rappresentativo della popolazione significa identificare un gruppo di soggetti adatti (sensibili alla malattia) sufficientemente grande da potersi aspettare che vi siano sufficienti casi di malattia da poter vedere una differenza tra i due gruppi A e B. Questo è impossibile per le malattie rare o inesistenti (es. difterite, tetano, polio, meningite B). Va ribadito che eventuali altri indicatori (quali ad esempio la comparsa di anticorpi nel sangue di persone vaccinate rispetto a quelle non vaccinate) non possono sostituire rigorosamente la prova attesa (diminuzione di incidenza della malattia): è ovvio che iniettando un antigene artificiale il soggetto produce anticorpi verso quell'antigene, ma ciò non significa che il soggetto sarà protetto dalla malattia naturale.

c) Il gruppo su cui effettuare la sperimentazionedeve deve necessariamente appartenere allo stesso ambiente ed età del gruppo dei potenziali fruitori del beneficio del vaccino: ad esempio NON si può fare uno studio dell'efficacia di un vaccino per bambini italiani usando come soggetti-test degli adulti italiani o dei bambini africani.

d) Per valutare il beneficio (o il rischio) di vaccinazioni si deve attendere il tempo in cui tale beneficio o rischio si può mostrare. Ad esempio per la vaccinazione HPV ci si aspetta che un eventuale beneficio atteso (prevenzione delo cancro della cervice uterina) si manifesti molti anni dopo il vaccino. Uno studio clinico randomizzato e controllato con placebo durerebbe molti anni e sarebbe quasi impraticabile. Va ribadito che eventuali indicatori di "efficacia" a breve termine (esempio diminuzione delle infezioni da HPV) non possono sostituire rigorosamente la prova di efficacia attesa dalla vaccinazione.

e) Uno studio eventualmente fatto in passato (quando le malattie esistevano) certamente non risponde agli standard di qualità attuali, ma soprattutto era fatto in condizioni epidemiologiche e ambientali di igiene completamente diverse dalle attuali, tanto è vero che il panorama sanitario di TUTTE le malattie è cambiato negli ultimi 30 anni.

f) C'è poi il caso dell'influenza, in cui la popolazione potenzialmente sensibile al vaccino è notevole (quindi non si applica il caso contemplato sopra al punto b) ma lo studio randomizzato NON E' POSSIBILE per ragioni di tempo (il virus e di conseguenza il vaccino cambia ogni anno e la sperimentazione richiederebbe tempi mlto più lunghi) e di tipo etico (non si può lasciare senza protezione il gruppo di soggetti in cui l'influenza potrebbe causare gravi danni).

La ragione fondamentale per cui i vaccini non sono sperimentati come i farmaci è quindi evidente al limite della ovvietà. Ma non viene detto.

Il calendario e altre politiche vaccinali

Un aspetto dell'efficacia dei vaccini riguarda il calendario ("timing"). Infatti, un comune problema che si pone al medico, soprattutto se pediatra, e ai genitori di un bambino riguarda l'opportunità o meno di rimandare la vaccinazione a tempi successivi rispetto ai calendari consigliati[48]. Le

raccomandazioni ovviamente sono state ponderate dagli esperti di sanità pubblica in base a molte considerazioni, sia di tipo medico sia di tipo organizzativo. Eppure questo resta un tema sentito e discusso dagli esperti. In un recente numero del British Medical Journal si sono confrontate due tesi, a favore e contro le raccomandazioni riportate sui calendari vaccinali dei Paesi del G8 [49]. Tre esperti (Kathryn M Edwards, Yvonne Maldonado e Carrie L Byington Kathryn Edwards) hanno sostenuto che tale calendario è il migliore possibile, mentre altri due (Tom Jefferson e Vittorio Demicheli) hanno sostenuto che il dato scientifico principale che dovrebbe far da guida nel progettare i programmi di vaccinazione è la minaccia che le malattie, bersaglio dei vaccini, hanno nei primi anni di vita. La valutazione della minaccia dovrebbe includere la potenziale morbilità, la mortalità e la disabilità prodotta dalla malattia in questione, così come il rischio di esposizione alla malattia. Questo tipo di dati potrebbe anche essere più importante, al fine di accertare il beneficio reale e concreto di un vaccino, rispetto la conoscenza dettagliata della sua efficacia. Però, quando i programmi di vaccinazione sono ideati e progettati, raramente sono disponibili i dati scientifici necessari per arrivare a tali complesse decisioni, come quelle relative alla tempistica di ogni vaccinazione, tenendo conto delle problematiche di sviluppo e dell'effetto che ogni vaccino produce sulle risposte agli altri vaccini.

È stata condotta una ricerca per determinare se i tempi di somministrazione del vaccino DTP hanno un effetto sullo sviluppo di asma infantile dall'età di 7 anni [50]. Il risultato ha mostrato che tra 11,531 i bambini che hanno ricevuto almeno 4 dosi di DPT, il rischio di asma è stato dimezzato nei bambini la cui prima dose di DPT è stata ritardata di più di 2 mesi. La probabilità di asma nei bambini con ritardi in tutte le 3 dosi era 0,39 rispetto al calendario normale (IC 95%, 0,18-0,86). Pur trattandosi di uno studio retrospettivo e quindi solo indicativo del fenomeno, i risultati sono così evidenti che suggeriscono che, almeno in quei soggetti che hanno familiarità di allergie, sarebbe prudente ritardare il vaccino. Il meccanismo di questo fenomeno richiede ulteriori ricerche ma è stato suggerito che un ruolo importante potrebbe essere giocato dallo spostamento dell'equilibrio tra linfociti TH1 (normalmente attivati da virus) e TH2 (stimolati dagli antigeni del vaccino), con prevalenza di questi ultimi che promuovono una immunità di natura prevalentemente umorale. Lo studio è interessante anche perché potrebbe spiegare precedenti discrepanze in letteratura negli studi osservazionali in riferimento alla relazione tra vaccinazioni e asma.

Curiosamente, la vaccinazione Bacillus Calmette-Guerin (BCG) può prevenire e curare l'asma bronchiale allergica. Il motivo è che l'asma è una patologia associata ad un'attivazione Th2,mentre il BCG nell'uomo induce risposte immunitarie Th1. Ciò è stato confermato anche in studi in doppio cieco [51]. Quindi i "detrattori" delle vaccinazioni dovrebbero ricredersi almeno su questo!

Un lavoro così ben documentato può rendere plausibile il consiglio di ritardare di qualche mese la vaccinazione DPT a bambini in cui si valuta, per ragioni anamnestiche o test di laboratorio, la possibilità di sviluppo di asma bronchiale. Per le ragioni già dette a proposito di tali malattie, il rischio per il bambino di contrarre la malattia da cui sarebbe protetto è nullo (facendo un po' più di

attenzione per il tetano). Il rischio per la società di un'eventuale diminuzione dell'effetto gregge per tali malattie, in cui l'effetto gregge non esiste, è altrettanto nullo (vedi dopo). Va precisato che mentre esistono fondate preoccupazioni per il DPT, secondo una metanalisi Cochrane condotta da Demicheli e collaboratori il vaccino MPR non pare legato a rischio di asma [38].

Un recente lavoro (fatto a Singapore) ha cercato di correlare gli effetti a medio-lungo termine delle alterazioni infiammatorie accompagnate da febbre (> 38°C), indotte da tutte le cause e dai vaccini[52]. L'osservazione ha riguardato in particolare atopia e asma. 448 neonati hanno formato una coorte che è stata seguita fino a 36 mesi di età. La presenza e il numero di episodi febbrili riportati dalle mamme nei primi mesi sono stati correlati con misure di outcome, vale a dire la presenza di atopia cutanea (prick test positivo), asma e rinite. I risultati hanno mostrato che la presenza di tutte le febbri nei primi mesi è stata associata ad una ridotta probabilità di avere eczema atopico ma ad un'aumentata probabilità di avere l'asma medico-diagnosticata e rinite a 36 mesi. Rispetto alla febbre indotta da altre cause, quella dopo la vaccinazione ha segnato simili associazioni, con un'associazione leggermente più sfavorevole in quanto è risultata maggiormente associata al rischio di asma. Inutile dire che dati come questi non stabiliscono un rapporto di causalità diretto in sottogruppi della stessa coorte caratterizzati da diverse sensibilità ai fattori patogeni.

È importante anche considerare il rischio di convulsioni associate con il vaccino, uno degli eventi avversi più frequenti. Tale rischio non cambia con un ritardo della vaccinazione per il vaccino DPT (entro il primo anno), mentre cambia nella vaccinazione MPR: se la vaccinazione viene eseguita tra i 12 e i 15 mesi (come è normalmente fatto), il rischio è 2.65 volte maggiore rispetto ai periodi lontani dalla vaccinazione, mentre se viene eseguita dopo i 15 mesi il rischio è 6.53 volte [44]. Il rischio aumenta notevolmente (sia per le vaccinazioni secondo le raccomandazioni, sia per quelle in ritardo) se alla vaccinazione trivalente si aggiunge la varicella. È evidente quindi che anche questo tipo di valutazioni deve entrare nel consiglio ai fini del consenso informato al trattamento.

A proposito del rischio di convulsioni riportato nel lavoro citato [44] va segnalato un errore nel sito "VaccinarSì"[19]. Ivi si legge: "*In pratica, se la vaccinazione avviene nel primo anno di vita, il rischio di comparsa dell'evento avverso non cambia. Invece, il rischio di convulsioni triplica se la prima dose di MPR viene posticipata tra i 12 e i 15 mesi, ed è oltre sei volte superiore tra i 16 e i 23 mesi".* In realtà, se si legge il lavoro originale (tabella 2), si vede che non vi è alcun rischio supplementare tra i 12 e i 15 mesi. Il rischio di convulsioni invece "triplica" per effetto della vaccinazione (cioè nei giorni seguenti alla vaccinazione) proprio nei vaccinati. Quando poi diventa "sei volte superiore", non è per il ritardo della vaccinazione tra i 16 e i 23 mesi, ma per effetto del vaccino stesso che aumenta il rischio di 6 volte rispetto alla prevalenza di convulsioni nei periodi

19 http://www.vaccinarsi.org/inprimopiano/2014/08/08/vaccini-ritardo-rischio-convulsioni.html

lontani dalla vaccinazione. Forse un po' più di precisione non guasterebbe in un sito che fornisce raccomandazioni ufficiali e contrasta programmaticamente le disinformazioni.

Secondo un lavoro relativo alla vaccinazione anti-morbillosa fatta in Canada [53] ha identificato l'efficacia del vaccino a 2 dosi del 94%. Interessante è il fatto che il rischio di fallimento della vaccinazione era significativamente più alto (2-4 volte) quando la prima dose del vaccino del morbillo era somministrato a 12 mesi rispetto a quando era somministrata oltre ai 15 mesi di vita. Il meccanismo rimane sconosciuto, ma gli autori suggeriscono che bisognerebbe studiare meglio l'età ottimale per la prima dose.

Secondo un panel di 37 esperti francesi di vaccini, la vaccinazione anti epatite-B potrebbe essere ritardata fino a 11 anni senza alcun rischio per i bambini e per la diffusione del virus [54], mentre secondo un altro autore converrebbe farla già nel periodo neonatale [55]. Ciò conferma la non uniformità della scienza almeno in questo argomento.

In quasi ogni giurisdizione, per quanto riguarda le decisioni sui programmi del vaccino sono realizzati da organismi consultivi formali, comprensivi di professionisti esperti, i funzionari della sanità pubblica, vaccinologi ed epidemiologi. I dati disponibili sono rivisti, confrontati con considerazioni pratiche per produrre una pianificazione appropriata per ciascuna nazione. Così, gli organi consultivi di esperti possono sviluppare diversi programmi consigliati, sulla base locale, regionale o nazionale. Ad esempio, la seconda dose di vaccino MPR viene normalmente data in Germania 15-23 mesi di età, mentre negli Stati Uniti si è somministrata a 4 a 6 anni. [49]. Il fatto che i calendari e gli obblighi vaccinali differiscano da stato a stato, anche tra le nazioni con sistemi sanitari di simile efficienza e simile epidemiologia, indica che non vi è e non vi può essere una regola fissa e indiscutibilmente fondata su evidenze scientifiche.

In un recente lavoro si riporta una inchiesta fatta tra esperti di vaccinazioni sui ritardi accettabili per vari vaccini [54]. La concordanza tra tali esperti, stabilita con un metodo "delphi" concepito per trovare il massimo consenso, è stata del 70% per 6 su 10 vaccini considerati. Da quanto esposto è evidente che in letteratura e tra gli esperti non vi è totale concordanza di opinioni sulla più corretta e conveniente tempistica di vaccinazioni.

È uscito su Pediatrics un lavoro, svolto nello stato di Washington, che prende in considerazione il rapporto tra pediatra e famiglia quando i genitori chiedono di adottare calendari o schemi vaccinali diversi[56]. Nel complesso, il 77% degli intervistati ha riferito che i genitori a volte o spesso chiedono schemi alternativi, e il 61% di loro non hanno problemi nel soddisfare tali richieste, anche se considerano poco opportuno ritardare i vaccini DPT, *Haemophilus influenzae* di tipo b, e il vaccino pneumococcico coniugato. Ciò dimostra che il problema non è un "tabu" nella classe medica e pediatrica americana. Simili risultati sono stati riportati per l'Oregon[57]. Negli ultimi anni c'è una tendenza alla "undervaccination" anche negli USA. Un lavoro su JAMA Pediatrics ha studiato due coorti di bambini, quelli vaccinati normalmente e quelli che hanno seguito schemi alternativi e sono risultati "sottovaccinati" [58]. Curiosamente, non sono emerse grosse differenze

nello stato di salute tra i diversi gruppi. In un'analisi di coorte, i bambini sottovaccinati (per qualsiasi ragione) avevano tassi di visite ambulatoriali inferiori rispetto ai bambini che erano vaccinati normalmente; d'altra parte, i bambini sottovaccinati avevano maggiori ricoveri ospedalieri. In una sotto-analisi in cui sono stati considerati solo i bambini che sono stati sottovaccinati a causa della scelta dei genitori, questi bambini avevano tassi più bassi di visite ambulatoriali e anche minori ricoveri in pronto soccorso rispetto ai bambini vaccinai secondo i protocolli. Ovviamente questi dati sono di tipo puramente epidemiologico e indicano diverse modalità di utilizzo dei servizi sanitari nelle due coorti di bambini divise dalla maggiore o minore attitudine a rispettare le raccomandazioni vaccinali.

Vaccinare tutti, vaccinare di più?

Nel febbraio 2017 è stato diffuso un documento intitolato "I vaccini e le vaccinazioni" a cura della Società Italiana di Farmacologia, Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Società Italiana di Pediatria, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, Federazione Italiana Medici Pediatri. Il documento afferma di essere stato "approvato" dall'Istituto Superiore di Sanità (Presidente Walter Ricciardi). Nella presentazione si legge fra l'altro: "*Il testo ispirato anche ai contenuti e principi del nostro Calendario per la Vita, arricchisce la cultura vaccinale con la giusta positività che si contrappone alle strumentali campagne denigratorie che periodicamente compaiono sul web creando incertezze e smarrimento a una popolazione che, per merito delle vaccinazioni, si è dimenticata le tragiche conseguenze di molte malattie infettive degli scorsi decenni.*" Ed ha come obiettivo "*il raggiungimento delle adeguate coperture vaccinali come elemento indispensabile per proteggere il singolo tenendo sotto controllo la difesa delle malattie prevenibili con vaccino.*"

Al fine di raggiungere tale obiettivo, tutto il documento è caratterizzato dalla magnificazione degli effetti positivi dei vaccini (tutti e indistintamente quelli citati) e nella sottostima di quelli negativi. Certamente il documento è interessante per la quantità di dati che fornisce a riguardo della pratica vaccinale nel nostro Paese. Ciò che pare debole è la capacità di dimostrazione scientifica, nei passaggi dove si pretende di sostenere generalmente l'efficacia superiore a rischi, pur in mancanza di vere e proprie evidenze. Il documento è molto corposo e dettagliato, trattando anche di molti vaccini diversi, quindi non c'è qui lo spazio di discuterne tutti i punti. Ci si limita a fare alcune considerazioni generali che si integrano con quanto già detto sull'efficacia dei vaccini.

L'aspetto generale che lascia perplessi è che si continua a fare affermazioni di principio basate su dati poco sicuri. Ad esempio, a pagina 7 si legge "*mantenere alte coperture vaccinali per la polio è fondamentale per mantenere lo status di polio-free*". Tale affermazione rappresenta un tipico esempio di un'idea plausibile, che diventa infine valida a forza di ripeterla o rileggerla. In realtà non vi è alcuna prova che sia così, né viene fornita alcuna bibliografia scientifica a supporto. Come si vedrà nella sezione dedicata al cosiddetto "effetto gregge", mancano prove di quanto e come esso agisca oggi nella polio. Ai tempi in cui la polio esisteva, si era calcolato che un effetto gregge

entrerebbe in funzione con 80-86% di copertura, per cui oggi non c'è alcun pericolo di epidemie, né c'è alcuna necessità di estendere la vaccinazione o renderla obbligatoria anche dove non lo è (esempio il Veneto).

Una propensione ad un uso "disinvolto" delle statistiche si nota in costruzioni concettuali quali: "*la vaccinazione anti tetanica è efficace nel 100% dei casi. La pertosse è presente in EU ed espone ad un elevato rischio i bambini non vaccinati.*" Per il tetano si dice che è efficace al 100% e ciò è possibile, seppure difficile provarlo oggi nel nostro Paese in cui c'è efficiente disinfezione delle ferite, della ostetricia e della chirurgia. Certo il tetano esiste ancora in Africa, nonostante la vaccinazione diffusa, forse perché non si effettuano abbastanza richiami, ma probabilmente anche perché lì le spore ci sono davvero, anche in ospedale. Invece per la pertosse non si riporta alcun dato percentuale, perché lì l'efficacia è molto più scarsa, ma si usa l'argomento di un "elevato rischio" di ammalarsi dei bambini non vaccinati. Si dimentica di dire che la pertosse espone a rischio anche i vaccinati e che anche i vaccinati col vaccino acellulare (l'unico usato oggi) possono ospitare e diffondere la *Bordetella*.

Altri concetti miranti ad estendere la pratica vaccinale sono espressi nel modo seguente: "*L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS –WHO) in un recente report ha specificamente trattato la rilevanza delle politiche vaccinali per gli adulti al fine di un invecchiamento in salute: enfasi sulle strategie di healthy ageing, il cui obiettivo finale è supportare le abilità funzionali; un approccio alla vaccinazione "per tutta la vita" (life course) è un elemento chiave per un invecchiamento in salute*". Che l'invecchiamento "in salute" sia una bella idea è certo, ma non vi è alcuna prova che una vaccinazione estesa universalmente a tutti e in tutte le età della vita porti a tale ambizioso obiettivo. Né l'"OMS-WHO" qui pare sfiorata dal dubbio che un incremento massiccio delle vaccinazioni negli adulti possa invece avere ricadute negative sulle malattie cronico-degenerative che sono la strangrande parte di quelle attuali nei nostri Paesi. Non si porta alcun dato di ricerca serio a sostegno della bella ipotesi prospettata, ma neppure si chiede che tali ricerche, certamente utili, siano fatte. Che una tale affermazione venga dalla "OMS-WHO" non alza il livello del discorso da dichiarazione di intenti a evidenza scientifica credibile ancorché preliminare, visto che tale organismo in tempi recenti non ha brillato per le sue capacità di previsione delle epidemie. Sulle vaccinazioni "universali" (pag 8) si legge ancora: "*Inoltre è sempre più urgente e necessario migliorare ed estendere l'offerta vaccinale a favore degli adulti e degli anziani, in quanto l'Italia, con la Germania e il Giappone, rappresenta uno dei Paesi più longevi al mondo e gli anziani vanno considerati come una risorsa – e non soltanto un costo - per la Società*". Viene da dire che tale ragionamento è privo di logica: Si giustifica la "necessità" e persino "urgenza" di vaccinare anche gli adulti col fatto che Italia, Germania e Giappone sono "paesi longevi" e col fatto che gli anziani "vanno considerati una risorsa". Ma le tre cose (longevità, risorsa, vaccini) non hanno necessariamente alcun legame. E' chiaro che gli Italiani sono longevi e che gli anziani sono una "risorsa", ma ciò non giustifica la necessità e l'urgenza di vaccinarli. Un ragionamento del genere rivela l'attitudine a considerare il vaccino come un farmaco efficace

sempre e comunque, sulla base di un'aura sacra di plausibilità pur in mancanza di prove. L'unica prova che convincerebbe della "necessità" (se non proprio dell'urgenza) di estendere la vaccinazione agli adulti sarebbe che i plurivaccinati vivessero più a lungo dei già longevi italiani che si vaccinassero di meno. Tale prova semplicemente non esiste, né pare che sia stato avviato un serio programma di ricerca clinica randomizzata a tal fine.

Un altro ragionamento ad effetto, sicuramente bello da leggere, è il seguente (pag. 10): "*Il numero di persone sopra i 65 anni raddoppierà nei prossimi 50 anni, e quello degli over 80 triplicherà, non solo rendendo più difficile sostenere le pensioni statali, ma sollevando anche la questione di chi si prenderà cura di questa popolazione da un punto di vista sia sanitario che sociale. Se ogni anno si vaccinassero tutti i soggetti candidati a tutte le vaccinazioni raccomandate, i costi sostenuti per questo intervento massivo di immunizzazione sarebbero comunque minori dei costi complessivi sostenuti dal Sistema Sanitario Nazionale, ad esempio, per i gastroprotettori*". Chiunque abbia un minimo di cognizione di cosa significa "medicina basata sulle evidenze" potrebbe stupirsi di una frase del genere: qui si fanno già i calcoli del costo di un programma vaccinale di tutti gli adulti per tutti i vaccini, senza neppure sfiorare il problema che PRIMA di affrontare qualunque costo per un intevento sanitario si DOVREBBE dimostrare che è efficace in termini di rapporto rischi/benefici per il cittadino. Qui i rischi sono ignorati e i benefici profetizzati. Senza parlare del fatto che se i vaccini costano meno dei gastroprotettori, ciò non significa assolutamente nulla, trattandosi di campi totalmente diversi della clinica e della farmacologia. A meno che ciò voglia significare che si tratta di un buon prodotto da supermercato del farmaco, che conviene comprare perché costa poco.

L'enfasi sui benefici delle vaccinazioni emerge anche da concetti come i seguenti (pag. 8): "*I benefici derivanti dalle vaccinazioni non sono limitati al miglioramento di situazioni cliniche o epidemiologiche, come la prevenzione di malattie e dei loro esiti, con le conseguenze economiche a questo connesse, ma esse sono anche in grado di promuovere la crescita economica dei Paesi ed anche la riduzione della povertà. Il valore economico delle vaccinazioni, in aggiunta a quello scientifico, è un aspetto che dovrebbe favorirne la massima diffusione. In tale ottica, le vaccinazioni sono un investimento per i sistemi sanitari, derivando, dalla riduzione delle malattie prevenibili da vaccino, un risparmio di costi diretti e indiretti, che in una visione a medio e lungo termine favorisce la sostenibilità dei sistemi sanitari ed economici di un Paese. La vaccinazione occupa uno dei posti più elevati nella classifica delle tecnologie sanitarie in base al costo per anno di vita guadagnato e casi di malattia evitati: la spesa in vaccini costituisce uno dei modi migliori e più redditizi per la Società e il Servizio Sanitario di investire le scarse risorse disponibili.*" Il ragionamento potrebbe forse avere una sua validità, se lo si limitasse ai Paesi in cui le malattie sono veramente presenti (quindi certo porta a guadagni di anni di vita) e in cui le risorse sono limitate e che hanno bisogno di crescita (i programmi vaccinali sono sostenuti da ingenti investimenti dei Paesi ricchi). Dato e non concesso che in tale situazione la pratica dei vaccini

promuova la crescita, ciò non necessariamente si applica alla situazione Italiana verso cui il documento è chiaramente diretto.

Sulla sicurezza si legge (pag. 10) "*i vaccini sono sicuri se somministrati da personale qualificato rispettando norme di buona pratica (uso di vaccini conservati in modo appropriato, utilizzazione di siringhe sterili e monouso, rispetto delle vie e delle sedi di inoculazione prescritte) e tenendo conto .di eventuali circostanze che possano controindicare, in maniera definitiva o temporanea, la vaccinazione*." Qui il concetto di "sicurezza" (ovvia per i metodi di preparazione e per la capacità di fare iniezioni) viene disinvoltamente svincolato da quello degli effetti avversi, un tema su cui si tornerà successivamente in questo scritto. Un conto è la sicurezza tecnica, un conto è l'innocuità e il rapporto tra beneficio e rischio.

Sarebbe interessante continuare l'esame del documento, peraltro ponderoso, ma non vi è lo spazio. Quanto detto serve solo per sostenere che tale scritto di società mediche (soprattutto Pediatri e Medici di Medicina Generale, coloro che i vaccini li praticano) ha un contenuto apparentemente documentato sulle pratiche vaccinali in Italia (con numerose tabelle), ma il testo ha un tono più di tipo propagandistico che basato su evidenze.

Ciò non significa contestare le (poche) evidenze portate, né sostenere che le vaccinazioni siano inefficaci o pericolose (vedi sopra), significa notare come anche ad alti livelli vi sia la tendenza ad assumere un atteggiamento "pro-vaccini" forse sperando con ciò di confutare la parte "anti-vaccini" (problema che emerge a ben vedere anche nella presentazione del documento stesso, sopra citata). Gran parte dei discorsi volti a convincere della bontà della pratica vaccinale si basano sulla descrizione della gravità della malattia in causa (se la malattia è grave, conviene certo impegnarsi per evitarla) e sulla diminuzione dei casi dopo l'introduzione della vaccinazione (post hoc, propter hoc). Spiace dirlo, ma nessuno dei due elementi citati è una PROVA canonica dal punto di vista farmacologico che la vaccinazione di cui si tratta sia efficace. Cosa che da un tale documento ci si sarebbe potuto aspettare.

Necessità di scelte prudenti e condivise

Le scelte sulle strategie vaccinali, e in genere di politica sanitaria sono inevitabilmente oggetto di dibattito e di confronto di opinioni, anche e soprattutto di esperti del settore. In una recente intervista si è pronunciato su questo tema il dr. Maurizio Bonati, responsabile del Laboratorio per la Salute Materno-Infantile dell'Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri e Capo del Dipartimento di Salute Pubblica[20]. I maggiori interessi della sua attuale attività di ricerca sono: il monitoraggio e la valutazione dell'uso razionale dei farmaci e dei vaccini. Si tratta quindi di un esperto indipendente e autorevole. Nel dichiararsi, ovviamente, favorevole ai vaccini e

20http://blog.ilgiornale.it/locati/2017/02/28/vaccini-quando-lallarme-sanitario-e-deciso-dai-politici/?repeat=w3tc

raccomandandone alcuni in particolare come quello contro il morbillo, egli nega l'esistenza di emergenze e raccomanda prudenza.

Per quanto riguarda l'introduzione di ulteriori obblighi alle vaccinazioni, innanzitutto il dr. Bonati nega l'esistenza di alcuna emergenza e sostiene che se non siamo in emergenza, abbiamo più tempo per decidere il da farsi. Ogni scelta va giustificata: "*Se un sindaco blocca il traffico a causa dell'inquinamento, lo fa in base ai dati Arpa che attestano la pericolosità della concentrazione di inquinanti raggiunta. La percentuale del 95% di copertura, considerata sicura per evitare la trasmissione delle malattie, è una convenzione basata su alcune stime*".

Il dr. Bonati solleva poi alcuni interrogativi sul modo con cui sono gestite le scelte. "*Fino a quando funzionava la Commissione nazionale vaccini, circa quattro anni fa, in quella sede, venivano decise le priorità (le malattie più preoccupanti da combattere con il vaccino) e le strategie. Si stabiliva quali fossero le categorie a rischio, quali le classi di età e, sulla base dei picchi epidemici, del numero dei casi gravi e delle segnalazioni si concordava quali fossero le malattie da debellare e quali da tenere sotto controllo. Si ragionava sull'essenzialità dei nuovi vaccini per la realtà italiana e su come proporli alle famiglie*".

"*Andrebbero riviste le priorità. Il tetano era considerato un'emergenza nella società contadina, quando i bambini di pochi mesi si rotolavano nella terra assieme agli animali. L'obbligatorietà dell'antiepatite B è stata introdotta anche per ragioni non di emergenza sanitaria. È una malattia che si trasmette con trasfusioni di sangue infetto o attraverso aghi e siringhe infetti. Un esempio di priorità è stata la vaccinazione contro il morbillo, da mantenere e incentivare: quando questa non c'era, registravamo fino a 400 casi di complicanze gravi all'anno*".

Ciò conferma l'opinione di chi critica gli obblighi per alcuni vaccini e soprattutto la necessità di effettuare tante vaccinazioni, alcune delle quali non indispensabili, nei primi mesi di vita. Vi è anche una precisa critica all'uso dell'esavalente e alla mancanza di vaccinazioni singole che possano essere mirate ad alcune necessità reali o scelte individuali della persona: "*Ogni decisione deve essere giustificata dal punto di vista sanitario e deve essere praticabile. Non c'è, al momento, la possibilità di eseguire i soli 4 vaccini obbligatori per l'impossibilità di disporre di confezioni singole. Obbligare alla somministrazione dell'esavalente potrebbe risultare una coercizione e porterà a inasprire gli animi. Le poche famiglie decise per il no potrebbero organizzarsi con asili privati e potrebbe succedere che si formino piccole comunità di non vaccinati con il rischio che dilaghi il morbillo come accaduto nelle comunità Amish. Bisogna quindi ponderare attentamente le decisioni anche in base alle potenziali conseguenze negative".*

"Bisogna essere vigili e controllare. L'efficacia a distanza, la necessità di richiami e dei tempi è ancora da definire per meglio definire una strategia. Oggi è l'efficacia a breve e medio termine a guidare le scelte. Non è poco, ma bisogna continuare a studiare e capire". Questo atteggiamento di prudenza è quindi ragionevolmente basato sul realistico riconoscimento della grande ignoranza che ancora abbiamo sulle strategie e i calendari, nonché sulle conseguenze a lungo termine delle

scelte. È necessario un atteggiamento di apertura alla ricerca, con la partecipazione e il consenso dei cittadini, e ciò ovviamente può essere fatto solo se non si chiude la porta bloccando il sistema all'interno di schemi fissi e obbligatori.

Sarebbe interessante approfondire maggiormente l'efficacia di altri vaccini, ma qui non vi è lo spazio e quanto detto potrebbe essere sufficiente a illustrare come l'argomento sia aperto alle ulteriori ricerche e precisazioni.

2.
EFFETTO “GREGGE” ED OBBLIGO VACCINALE

L’argomento dell’effetto gregge (“herd effect”) è importante in tutta la discussione sui vaccini e su di esso si basano molte delle teorie che supportano l’obbligo vaccinale, ovvero la necessità di superare le resistenze individuali alla manipolazione della propria persona (o di quella del figlio) per un vantaggio che deriverebbe all’intera comunità.

I propugnatori delle vaccinazioni e della loro estensione sostengono che le più grandi malattie infettive che hanno afflitto l’umanità sarebbero scomparse grazie ai vaccini e che l’eventuale riduzione della copertura vaccinale sotto una certa soglia (variabile dall’80 al 95% secodo i casi) ne provocherebbe la ricomparsa, per la diminuzione dei livelli di copertura e dell’immunità di gregge. Nel piano vaccini 2017-19 del Ministero si legge una lunga serie di vantaggi della “vaccinazione” tra cui “*Il beneficio è, pertanto, diretto, derivante dalla vaccinazione stessa che immunizza totalmente o parzialmente la persona vaccinata, e indiretto, in virtù della creazione di una rete di sicurezza, a favore dei soggetti non vaccinati, che riduce il rischio di contagio. La straordinarietà dello strumento è data dal fatto che esso, a fronte di un modesto impiego di risorse, comporta tali rilevanti benefici in termini di immunità individuale e immunità collettiva (herd immunity)”.*

Le attuali conoscenze epidemiologiche confermano tale concetto, là dove si parla di “herd immunity”. E’ persino ovvio che quante più persone sono immunizzate in una determinata popolazione, tanto minore è la probabilità di un contagio e quindi di diffusione della malattia stessa alle persone non vaccinate. Tuttavia, il principio della herd immunity, valido in generale, necessita di una declinazione e di una dimostrazione sul piano delle evidenze per ogni singolo vaccino; ad esempio è ovvio che esso non vale per il tetano, che si contrae dal terreno ed il cui germe è presente anche nelle feci degli animali. Inoltre, si deve distinguere tale <u>principio generale</u> dal <u>valore</u> di “effetto” gregge, dato dalla copertura vaccinale sotto la quale scatta “realmente” il rischio di epidemia, ovvero sotto il quale la scelta di un soggetto di non vaccinarsi mette “realmente” a rischio la salute collettiva. Ad esempio, se un vaccino conferisce una protezione individuale dalla malattia ma non impedisce la diffusione del microbo, la mancata vaccinazione del soggetto ricade come rischio solo sullo stesso e non sulla comunità. Questo potrebbe essere il caso della difterite (vaccinazione fatta con la tossina) oppure della pertosse (vaccino che protegge ma non eradica l’infezione nella popolazione, anche perché l’effetto ha durata breve, di pochi anni).

Quindi, se è vero (in parte) che l’”immunità” di gregge è un fenomeno che esiste in alcune malattie (non solo per i vaccini ma anche per le malattie naturali), non sarebbe corretto generalizzare l’importanza di un “effetto”, cui sarebbe da attribuire la protezione della popolazione per opera di tutti i vaccini e per il quale si dovrebbe stabilire per legge la copertura necessaria.

Per inciso, l'introduzione o l'allargamento di un obbligo vaccinale dovrebbe essere attentamente ponderato non solo sulla considerazione del cosiddetto effetto gregge, ma anche su un'attenta valutazione del rapporto benefici/rischi. Ciò vale soprattutto per le malattie *attualmente* sotto controllo: infatti, la popolazione fa fatica a percepire il beneficio di una protezione rispetto ad una malattia che, di fatto, non esiste, mentre facilmente percepisce il rischio di un effetto avverso indotto dal vaccino. Per quanto gli effetti avversi gravi siano rari, i dati del CDC americano portano frequenze di reazioni avverse piuttosto elevate[21], ad esempio le convulsioni (febbrili o non febbrili, comunque uno stress non indifferente per il sistema nervoso del bambino) sono un effetto della vaccinazione DTP in un caso su 1750. Ciò significa che in una popolazione di due milioni di vaccinati con DTP avremo come minimo mille casi di convulsioni. E questo solo per un vaccino. Il che non può non allarmare la popolazione che si chiederà quale beneficio reale ottiene per il bambino e anche per l'insieme della società. Il problema degli effetti avversi non si può risolvere comunque in modo così rapido, esso comprende anche la validità ed efficienza dei sistemi di sorveglianza e il problema delle malattie croniche e autoimmuni.

La determinazione di una soglia precisa, scientificamente fondata, dell'"effetto gregge" ha quindi importanza anche sul piano dell'eticità e della liceità di un obbligo vaccinale. In questo capitolo non si intende trattare la questione sul piano giuridico, comunque di grande importanza perché lì si discute il confine tra tutela del singolo (prevalente nella nostra Costituzione) e della collettività (prevalente solo in caso di reale necessità e urgenza).

La presente trattazione intende rappresentare un contributo alla comprensione del problema del "gregge" sul piano tecnico e servire quindi come supporto alle discussioni in campo etico, giuridico e politico.

Quale evidenza?

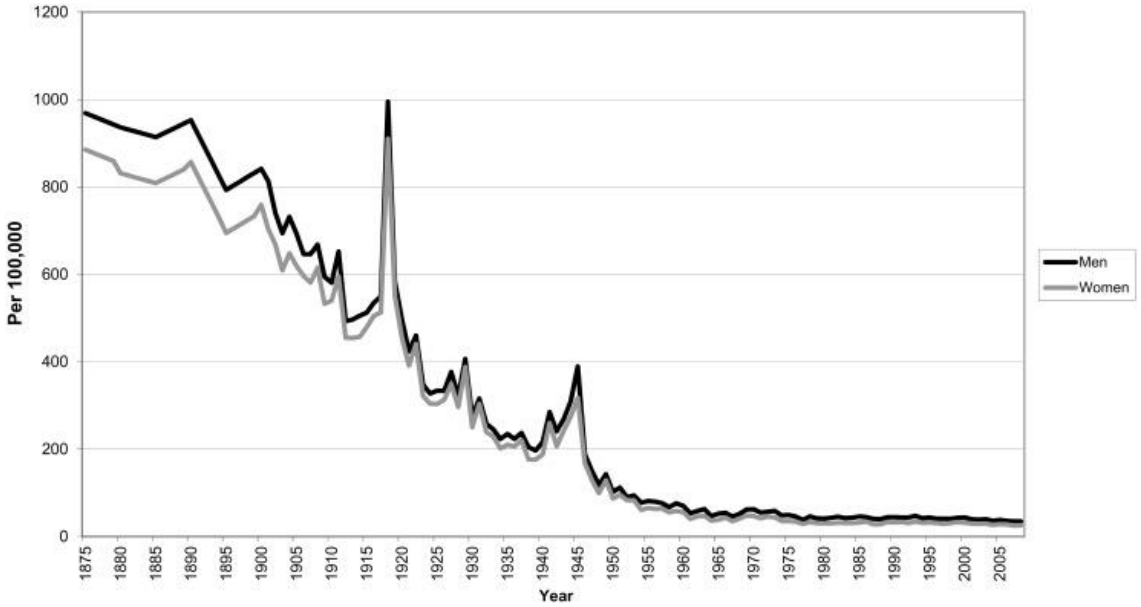
Come è ben noto, nella maggior parte delle malattie infettive gravi che hanno afflitto l'umanità nel mondo occidentale (compresi gli Stati Uniti) nel secolo XIX e XX, un calo nettissimo di morbilità e mortalità si è registrato PRIMA dell'introduzione delle vaccinazioni.

La mortalità per malattie infettive è diminuita in modo molto marcato nel corso del diciannovesimo e del ventesimo secolo in tutta Europa (un dato rappresentativo per l'Olanda è evidenziato nella figura successiva).

Gli autori sottolineano che ciò è stato dovuto a "improved wealth, sanitation and medicine", il che significa condizioni socioeconomiche generali, igiene pubblica e privata e farmaci sempre più efficaci. In Olanda, la mortalità delle femmine per malattie infettive è diminuita da 885 morti per 100,000 nel 1875 a 26 morti per 100,000 nel 2008. Per i maschi il declino percentuale è stato

21 https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00046738.htm#00001895.htm

ancora maggiore. Il picco del 1918-19 è stato causato soprattutto dall'influenza. Già nel 1945 la mortalità da malattie infetttive è stata superata da quella per malattie cardiovascolari.



Tassi di mortalità standardizzati per età per tutte le malattie infettive in Olanda dal 1985 al 2009 [59].

Malattie gravissime sono quasi scomparse senza vaccinazione: peste, colera, tubercolosi, malaria, sifilide. La difterite, una malattia che mieteva milioni di vittime è quasi scomparsa senza poter dare il merito alla vaccinazione. Questo è un aspetto che pochi conoscono o considerano: la vaccinazione antidifterica è fatta con la tossina inattivata e serve a prevenire le complicanze, non a combattere la diffusione della malattia. Quanto alla pertosse ci sono dei forti dubbi che la vaccinazione protegga dalla contagiosità e c'è addirittura chi sostiene che la scarsa efficacia della vaccinazione potrebbe permettere la sopravvivenza del germe nelle vie aeree anche nei colpiti dall'infezione ma non sintomatici, facilitando anziché bloccando i contagi [21]. Essendo la lotta alle malattie infettive basata su diversi interventi contemporaneamente e trattandosi spesso di malattie ad andamento ciclico, in assenza di studi controllati e randomizzati è praticamente impossibile sapere quanto l'andamento storico sia dovuto alla vaccinazione piuttosto che ai fattori igienici, nutrizionali, culturali (ad esempio sarebbe interessante esaminare le ricadute sulla salute pubblica dell'educazione civica introdotta nella scolarizzazione di massa); fondamentale poi nel prevenire le conseguenze più gravi è stato certamente il progresso delle tecniche diagnostiche e i farmaci sempre più efficaci. Si pensi ad esempio alla "rivoluzione" dell'epidemiologia dell'AIDS dovuta alla scoperta degli antivirali realmente efficaci.

Certo, è indubbio che esista qualche prova di una ricomparsa per malattie frequenti ed endemiche (più che epidemiche) come il morbillo: nelle zone dove ci si vaccina di meno e tra i soggetti meno vaccinati l'incidenza del morbillo è (un poco) più alta. Tale evidenza è quasi ovvia per una malattia come il morbillo, ma da qui a parlare di pericolo per l'umanità e di pericolo per i non vaccinati a tal punto da vietare la scuola ai bambini non vaccinati ce ne passa. Il pericolo c'è (piccolo ma c'è) ma, nel caso la vaccinazione sia efficace, riguarda chi liberamente non si vaccina, non riguarda affatto i vaccinati. E se il pericolo riguarda i vaccinati, li riguarda perché il vaccino non è completamente efficace: nell'ultima piccola "epidemia" del 2017 più del 10% dei casi di morbillo ha riguardato persone vaccinate.

Si dirà: ma quelli che non possono vaccinarsi? Questo è un argomento importante, forse l'unico che giustificherebbe "l'obbligo" se l'efficacia della vaccinazione fosse accertata e se il rischio di contrarre la malattia fosse reale e forte, ma tale problema è distinto dalle affermazioni che si facevano sopra a questo paragrafo, riguardanti il pericolo del ritorno di epidemie. Per questo caso (i soggetti immunodepressi o allergici che non si possono vaccinare) si dovrebbe distinguere accuratamente il tipo di vaccino, i casi specifici e la situazione epidemiologica reale in loco. Ad esempio, è ovvio che non abbia senso preoccuparsi di un contagio nella scuola per malattie come tetano, epatite B, cancro della cervice uterina (nessuna di tali malattie si contrae in età scolare per contagio da altri bambini), mentre potrebbe avere un senso per malattie come il morbillo e forse la meningite (in caso di epidemia accertata e non di casi sporadici che ci sono sempre). Inoltre, il problema per gli immunodepressi gravi (non tutti gli immunodepressi) concerne solo i virus vivi. Infine, tali soggetti sono "a rischio" anche per malattie per le quali non esiste un vaccino per cui devono comunque attuare accurate procedure supplementari di protezione e nei casi più seri (immunodeficienze gravi) devono rispettare un rigoroso isolamento. In ogni caso, si deve ponderare accuratamente il contesto ed è un problema etico e tecnico stabilire se esporre tutta la popolazione ai rischi di tutti i vaccini o forse non sarebbe più opportuno trovare delle forme alternative di diagnosi, prevenzione e terapia più attente e precise per tali soggetti. Non è questa la sede per approfondire ulteriormente questo aspetto, è sufficiente aver sottolineato come la questione anche per questo problema non sia "tutto o nulla" e vi siano varie considerazioni che potrebbero giustificare varie posizioni.

L'idea di "gregge" ha una '"aura" speciale, nella sua implicazione di un'estensione della tutela impartita da un programma di immunizzazione agli individui non vaccinati e nella sua auspicata efficacia come mezzo per eradicare totalmente qualche malattia infettiva. Si tratta di un tema ricorrente in campo medico, discusso frequentemente negli ultimi decenni in cui si è assistito allo storico successo del programma di eradicazione del vaiolo e della poliomielite, alla dedizione internazionale per eliminare il tetano neonatale e il morbillo.

La teoria e le prove

Il concetto di immunità di gregge è molto antico e ben noto [60]. Esso ha a che fare con la protezione delle popolazioni dalle infezioni, indotta dalla presenza di uno stato immunitario dalla malattia stessa in un certo numero di individui. Questo è certamente uno dei fattori che spiega l'andamento ciclico di alcune epidemie, come era il caso del morbillo prima dell'introduzione della vaccinazione. Nella descrizione originale di herd immunity, la protezione per la popolazione in generale si verifica solo se le persone hanno contratto l'infezione naturale. La ragione di questo è che l'immunità naturalmente acquisita dura per tutta la vita.

I sostenitori delle vaccinazioni si sono agganciati a questo concetto e lo hanno esteso anche all'immunità indotta dal vaccino. In linea di principio tale estensione è possibile, ma c'è un grosso problema: l'immunità indotta da gran parte dei vaccini dura per un periodo relativamente breve, da 2 a 10 anni a seconda dei vaccini, e questa protezione vale solo per l'immunità umorale (IgG) e non locale (IgA). Questo è il motivo per cui i propugnatori della vaccinazione hanno proposto i richiami e ora stanno cominciando, lentamente, a suggerire i richiami agli adulti per la maggior parte dei vaccini, anche per le infezioni infantili comuni come la varicella, il morbillo, parotite e rosolia (quelli che nella generazione di chi scrive si chiamavano i "comuni esantemi infantili").

Secondo la teoria dell'immunità di gregge, nelle malattie infettive trasmesse da individuo a individuo, la catena dell'infezione può essere interrotta quando un gran numero di appartenenti alla popolazione sono immuni. Quanto maggiore è la percentuale di individui immunizzati, minore è la probabilità che un individuo suscettibile entri in contatto con il patogeno, perché non trovando soggetti recettivi disponibili circola meno, riducendo così il rischio complessivo nel gruppo. Questo concetto è molto plausibile ed esistono modelli matematici che possono prevedere, in base al numero dei soggetti considerati e l'infettività del microrganismo (valore di R_0), la soglia minima oltre la quale "scatta" il fenomeno della protezione dell'intera popolazione.

La formula di base è la seguente

Vc (o H, Herd) = $(1-1 / R_0)$

In cui:

Vc (o H)= Proporzione della popolazione che deve essere vaccinata in modo da raggiungere una soglia di immunità di gregge, assumendo che la vaccinazione avvenga a caso in una popolazione omogenea

R_0= Numero di riproduzione di base, cioè il numero di casi secondari generati da un tipico soggetto infettato e infettante quando il resto della popolazione è suscettibile (cioè all'inizio di una nuova epidemia)

La soglia minima dell'immunità di gruppo varia in base all'agente patogeno considerato e per quelli a maggiore contagiosità viene considerata pari al 95%, che equivale alla necessità di avere un

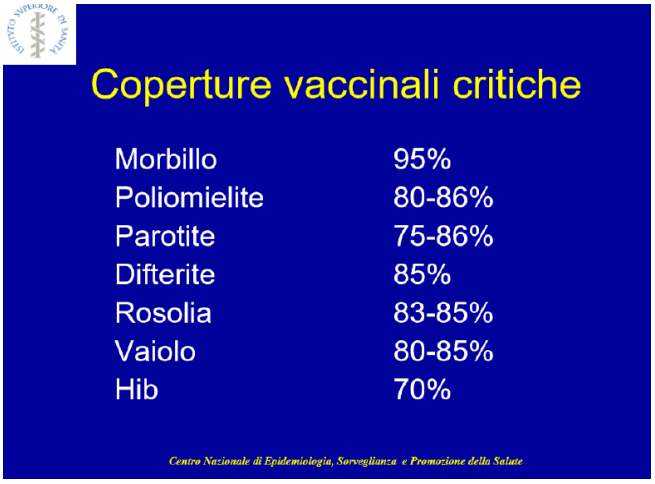
contatto infettivo, ovvero un contatto adeguato alla potenziale trasmissione della malattia infettiva, con almeno 20 persone (o altri capi di un allevamento) per poter avere la probabilità di infezione che si sarebbe avuta prima della vaccinazione del gruppo. Il fattore 20 di diminuzione del rischio, viene considerato in statistica, sufficiente a garantire ragionevolmente di aver abbattuto il rischio di almeno un ordine di grandezza.

La tabella sottostante, tratta da un imponente lavoro di Fine [9], fornisce delle stime dei valori delle soglie (qui riportate come H) calcolati dai modelli matematici che tengono conto di R_0 e del periodo di incubazione.

Infection	Serial interval (range)	R_0*	H* (%)
Diphtheria†	2–≥30 days	6–7	85
Influenza‡	1–10 days	?	?
Malaria§	≥20 days	5–100	80–99
Measles‖	7–16 days	12–18	83–94
Mumps	8–32 days	4–7	75–86
Pertussis¶	5–35 days	12–17	92–94
Polio#	2–45 days	5–7	80–86
Rubella	7–28 days	6–7	83–85
Smallpox	9–45 days	5–7	80–85
Tetanus	NA*	NA	NA
Tuberculosis**	Months–years	?	?

I dati che cita Fine derivano da lavori scritti tra il 1957 e il 1990 ed aggiunge, come didascalia della tabella, che "*it must be emphasized that the values given in this table are approximate, and do not properly reflect the tremendous range and diversity between populations*".

I valori di "coperture vaccinali critiche" forniti dall'Istituto Superiore di Sanità sono riportati nella seguente tabella[22]:



[22] http://www.iss.it/chis/index.php?tipo=13&chis=&pid=618

Come si vede, sono praticamente gli stessi forniti dal lavoro di Fine [9], con la differenza che il morbillo è stato riportato come 95% anziché 83-94% e si è aggiunto Hib.

Differenza tra immunità di gregge ed effetto gregge

I concetti di “immunità di gregge” e di “effetto gregge” sono diversi ma spesso confusi [61]. L'immunità di gregge è la percentuale di soggetti con l'immunità in una data popolazione. Quindi l’immunità del “gregge” può essere misurata analizzando un campione di popolazione per la presenza del parametro immunitario prescelto. Da notare che l’immunità di gregge si può raggiungere sia con mezzi naturali (contagio inter-umano con i microrganismi naturali) che artificiali (vaccinazione). Il mezzo naturale è responsabile dell’auto-limitazione e scomparsa di molte epidemie prima dell’avvento della vaccinazione e di malattie prevalenti del passato, per cui non esiste la vaccinazione.

Questa definizione dissocia tale immunità dalla protezione indiretta osservata nel segmento non vaccinato di una popolazione in cui è immunizzata gran parte, per la quale viene proposto il termine 'effetto gregge', che è dato dalla riduzione di infezione o malattia come risultato dell'immunizzazione di una proporzione della popolazione. L’effetto gregge, quindi, può essere misurato quantificando la *diminuzione dell'incidenza nel segmento non vaccinato di una popolazione in cui un programma di immunizzazione viene istituito*. Quindi, se è vero che un programma di sanità pubblica induce o potenzia un’immunità di gregge, non è detto che causi anche un effetto di diminuzione di probabilità di ammalarsi nei non vaccinati. Tale “effetto” dipende dalla copertura, dall’efficacia del vaccino, dall’incidenza reale della malattia, dall’omogeneità di distribuzione dei vaccinati, dalla patogenicità e virulenza del microrganismo, dai serbatoi naturali, dai movimenti della popolazione in un certo territorio. Questi parametri non sono facili da determinare e possono variare geograficamente, oltre che cronologicamente.

La conseguenza di tale complessità è alquanto preoccupante: se è probabile che il fenomeno dell’immunità di gregge si verifichi durante l’immunizzazione di una popolazione (sia con vaccinazione sia con diffusione naturale del germe), la soglia prevista dai modelli teorici non è sufficientemente basata su evidenze. Pertanto, in generale si può affermare che sulla base delle conoscenze attuali non vi è una dimostrazione “hard” che una diminuzione della percentuale di soggetti vaccinati porti automaticamente all’annullamento dell’effetto gregge e alla ricomparsa di epidemie. Si tratta di “ipotesi” e di “opinioni”.

Wikipedia esprime un concetto da tutti ritenuto valido: “*L'utilità complessiva della vaccinazione di gruppo è molto maggiore di quella diretta in quanto, diventando rari i soggetti vulnerabili e rendendo difficile la trasmissione fra loro, si può ottenere l'estinzione di un intero ceppo infettivo, anche se precedentemente era endemico in quel gruppo o in quella specie*”. Anche questa affermazione è plausibile, ma al momento è una previsione ottimistica, non dimostrata nei fatti.

Pertanto, l'unico ceppo di microrganismi "estinto" nella storia della medicina è il vaiolo. Ma come si vedrà, non è detto che il successo sia stato dovuto solo all'effetto gregge.

Vaiolo

Il vaiolo è stato finora il più importante caso di totale scomparsa di una malattia infettiva a livello mondiale, grazie anche al successo dell'intervento della medicina preventiva (si spera che a breve ciò avvenga anche con la poliomielite). Pertanto la storia del vaiolo viene spesso citata come esempio emblematico e come modello per interpretare le dinamiche della malattia e gli interventi più efficaci. Certamente questo successo storico per l'umanità è portato ad esempio dello straordinario potere della vaccinazione e della necessità di conseguire l'immunità di gregge. Se non c'è dubbio che il buon risultato sia stato ottenuto anche per effetto della herd immunity, vi sono discussioni sul peso avuto da tale fenomeno.

Senza nulla togliere al grandioso sforzo della sanità mondiale (sono state distribuite 2 miliardi e 400 milioni di dosi di vaccino) il vaiolo è scomparso anche in regioni del mondo, come l'India, in cui solo una minima parte della popolazione è stata vaccinata. Questo dato non deve stupire ma piuttosto far pensare che la lotta verso le malattie infettive non va portata avanti solo con le vaccinazioni ma anche con altri interventi come norme igienico-sanitarie, migliore nutrizione, supplementi se necessario, isolamento dei casi infetti. Se il vaiolo si è estinto è anche perché la sua infettività è relativamente scarsa e i sintomi si vedono chiaramente ed è quindi facile l'isolamento dei malati. Pari o superiori sforzi per eradicare un'altra malattia virale come il morbillo non hanno avuto alcun risultato perché il virus rimane in circolazione nonostante i sintomi della malattia sembrano assenti nella popolazione.

È certo quindi che la scomparsa del vaiolo non sia da attribuirsi solo alla vaccinazione di massa. La malattia era scomparsa da molte regioni, nonostante la presenza continua di un gran numero di suscettibili non vaccinati o addirittura la mancanza di vaccinazione in regioni intere [9]. Ciò è coerente con le stime relativamente basse di contagi all'interno della stessa famiglia, e valori abbastanza bassi di R_0 (l'OMS stimò attorno a 5-7, quando il morbillo è stimato a 12-18).

D'altra parte, la convalida sperimentale di tali stime del R_0, risalenti a decenni orsono, rimane difficile oggi, anzi impossibile mancando la malattia. Nella pratica, il successo delle vaccinazioni è innegabile, ma ci sono forti dubbi che sia "scattato" il fenomeno dell'immunità di gregge, la cui soglia i modelli pongono sopra all'80% di copertura vaccinale. Infatti, la gravità del vaiolo, in particolare la variola major, era tale che - anche in assenza di una copertura sistematica della popolazione - i focolai generalmente portavano a concentrare gli interventi attivi, comprese diverse forme di quarantena e la vaccinazione "ad anello" (per circoscrivere il focolaio). Di conseguenza, non è sempre chiaro in che misura la scomparsa della malattia da diverse popolazioni sia dovuta al generale effetto gregge dovuto alla vaccinazione su tutta la popolazione o per la vaccinazione selettiva. È stato riconosciuto sin dagli anni '70 che i virus del vaiolo potevano essere eliminati più

efficacemente mediante una politica di attenta rilevazione dei casi, la ricerca di contatti, e la rottura delle singole catene di trasmissione mediante la quarantena e la vaccinazione "ad anello" (attorno ai casi identificati), piuttosto che affidarsi solo ai programmi di vaccinazione di massa [62,63]. L'intervento tempestivo ed efficace era possibile anche grazie alla scarsa contagiosità del virus e agli evidenti sintomi.

Nel 1966 un focolaio di 34 casi di vaiolo in Nigeria, in buona parte tra individui già vaccinati, è stato bloccato entro 3 settimane dall'inizio mediante sorveglianza e contenimento. Questo stesso evento dimostrò anche che la trasmissione del vaiolo era lenta e ha suggerito che, anche dopo l'insorgenza di un focolaio, la vaccinazione dei contatti, pure dopo l'esposizione, ha funzionato [64]. La storia dell'emergenza nigeriana del 1966 è ben raccontata in un documento dell'Epicentro dell'ISS[23], in cui si legge: "*Dal momento che le scorte di vaccino scarseggiavano, le autorità si videro costrette a localizzare rapidamente e isolare i villaggi colpiti, che sarebbero poi stati vaccinati con le scorte residue. Venne allestito anche un vero e proprio ponte radio per permettere al personale sanitario un coordinamento in tempo reale nella caccia ai nuovi focolai dell'epidemia. Il caso della Nigeria dimostrò che una strategia fondata sulla sorveglianza e il contenimento poteva bloccare la catena di trasmissione del virus: un'alternativa alla vaccinazione di massa era dunque realmente possibile. Nel 1970 questo nuovo approccio viene messo in campo per la prima volta su larga scala, per contenere una vasta epidemia esplosa in India: si procede isolando un'area abitata da due milioni di persone, mobilitando tutto il personale medico e paramedico disponibile e setacciando la regione casa per casa. Le autorità sanitarie procedono a una vaccinazione mirata, nell'ambito specifico dei nuovi casi che via via venivano scoperti. Nel giro di qualche settimana l'emergenza rientra: si tratta del primo grande successo messo a segno dalla nuova strategia della sorveglianza e del contenimento del virus. Questo protocollo permise di raggiungere ottimi risultati: nel 1974 il 75% delle epidemie veniva scoperto nel giro di due sole settimane dalla comparsa del primo caso e il contenimento iniziava già entro 48 ore dalla segnalazione del primo caso. Nel giro di 15-20 giorni dallo scoppio dell'epidemia non veniva più segnalato alcun nuovo caso*"…. "*Il direttore generale dell'OMS dell'epoca, Halfdan Mahler, definisce l'eradicazione del vaiolo come 'un trionfo dell'organizzazione e della gestione sanitaria, non della medicina' …".* Parole pronunciate in occasione di un meeting in Kenya, al quale partecipava anche il direttore del programma di eradicazione Donald Henderson. A quest'ultimo fu chiesto quale fosse la prossima malattia da sconfiggere ed egli prese il microfono e rispose: "*La cattiva gestione della sanità*".

Ebola

A complemento della storia del vaiolo, si può fare un'altra considerazione, più di attualità. L'importanza delle misure di contenimento è tale che non devono e non possono essere

23 http://www.epicentro.iss.it/problemi/vaiolo/Vaiolo_Storia.pdf

sottovalutate a livello dei programmi di igiene pubblica. La prova della straordinaria efficienza di un sistema moderno di isolamento dei casi e di contenimento dell'infezione si è avuta nella recente epidemia di Ebola in Sierra Leone. Tale epidemia, causata da un virus molto più infettivo del vaiolo, è stata contenuta, prima che si espandesse a catena, in assenza di un vaccino e persino in assenza di un farmaco specifico. Senza trascurare di rendere onore al coraggio degli operatori sanitari impegnati in quell'impresa, si tratta della prova che un'epidemia può essere contenuta mediante provvedimenti di igiene, persino in una situazione socio-sanitaria come quella africana. Trattandosi anche di casi comunque isolati rispetto al totale della popolazione, è difficile pensare che l'arresto dell'epidemia sia dovuto all'instaurarsi spontaneo dell'immunità di gregge.

Di conseguenza, pare logico dubitare che quando alcuni "esperti" promuovono la vaccinazione di massa di una popolazione paventando, mediante interviste o mediante dichiarazioni rilanciate dalla rete, il ritorno delle letali epidemie del passato che hanno causato "milioni di morti" lo facciano dopo aver soppesato adeguatamente l'evidenza scientifica delle loro affermazioni. Se tali "esperti" sono rappresentanti o dirigenti di case produttrici di vaccini (o giornalisti loro amici), ciò può apparire logico; se invece si tratta di rappresentanti di istituzioni sanitarie pubbliche, il medico e il cittadino informati sul reale pericolo (realmente nullo) delle epidemie non possono non restare perplessi. Sorge spontaneo il dubbio su quale sia la competenza dell'"esperto" o, se la competenza è certa, quale sia lo scopo di simili dichiarazioni.

Polio

La vaccinazione antipolio si è dimostrata uno strumento efficace nella lotta contro la poliomielite, sia mediante studi osservazionali sia mediante studi in doppio cieco. I principali di questi furono condotti negli USA ai primi tempi dell'introduzione del vaccino Salk e portarono alla chiara dimostrazione di un'efficacia del vaccino tale da poter evitare la poliomielite a molti bambini e ragazzi viventi in quel periodo. E' ben noto che successivamente fu introdotto il vaccino di "Sabin", puntando sul fatto che la somministrazione orale di un virus vivo attenuato, causa diffusione con le feci e può pertanto "vaccinare" altri soggetti non vaccinati. Successivamente, a causa di numerosi casi di polio indotta da vaccino, si è passati di nuovo alla vaccinazione con virus inattivato. Lo sforzo per debellare completamente la poliomielite sembra avviarsi al successo e addirittura l'OMS ha dichiarato nell'agosto 2015 che i virus polio 2 e 3 finalmente sono eliminati e restano pochissimi casi solo in Afghanistan. La polio si è dimostrata, per fortuna, una malattia facilmente eradicabile: infatti in un Paese come l'India si è giunti alla completa eliminazione della poliomielite nel 2010 dopo pochi anni di campagna vaccinale e con una copertura massima del 61% [16].

C'è una certa preoccupazione per possibili trasmissioni di virus polio attenuati in altri continenti e particolarmente in Africa, dove si usa ancora il vaccino orale. Tali vaccini attenuati danno, come è noto, maggiori effetti avversi di quelli orali, fino a provocare la polio paralitica vera e propria per mutazione del virus attenuato in virus selvaggio. Questa fu la ragione per cui nelle regioni in cui la polio è stata eradicata si è passati all'uso del vaccino inattivato. Ovviamente la questione è molto

seria perché oggi la polio selvaggia è inesistente in Africa mentre si verificano centinaia di casi di polio da vaccino. In Nigeria la polio “selvaggia” è estinta e piuttosto stanno aumentando molto i casi di poliomielite dovuti al virus vaccinico ormai circolante, perché si continua a vaccinare con il vaccino a virus attenuati di Sabin [65]. Probabilmente in Paesi dove prevale l’ignoranza, la fame e l’analfabetismo il problema degli effetti avversi del vaccino è meno sentito perché pochi dei colpiti protestano per aver perso l’uso delle gambe (non sapendo neppure di cosa si tratta) e i responsabili ritengono ancora prevalente l’interesse di “eradicare” il virus selvaggio, pur essendo già eradicato. Sarà interessante vedere quanto tempo passerà prima che anche in Africa si passi alla vaccinazione con virus inattivato. Recentemente sono stati identificati casi di polio da vaccino sabin-like in Bosnia [17].

Che il successo della lotta alla polio sia merito anche del vaccino è certo ed è importante non abbassare la guardia sulla prevenzione pure mediante una diagnosi precoce e l’isolamento di eventuali casi che si presentassero. Quanto al rischio di un “ritorno” di poliomielite per un possibile calo dei vaccinati di qualche punto percentuale, il discorso deve essere assimilato a quello sul vaiolo: la malattia è praticamente scomparsa dalle nostre società e anche dalla quasi totalità dei Paesi del mondo [66]. Dato che da mezzo secolo non abbiamo casi in Italia, non possiamo avere dati certi sull’eventuale funzionamento di un “effetto gregge” nella protezione della popolazione. Né si può neppure lontanamente pensare che, al momento, chi non si vaccina metta a repentaglio la salute di chi si vaccina. La questione è se vale la pena sottoporre obbligatoriamente milioni di persone ad una vaccinazione, con potenziali rischi, per una malattia che non esiste nella realtà, se non in qualche caso in Afghanistan o Pakistan.

Se è vero che il vaccino è efficace, è chiaro che per chi si vuole vaccinare non esiste alcun rischio di poliomielite: anche se arrivasse qualche virus dal Pakistan, colpirebbe con una probabilità infinitesimale solo coloro che eventualmente non si fossero (per loro scelta) vaccinati e che si esponessero a tale (per oggi fantomatico) rischio. E comunque i casi eventualmente registrati sarebbero estremamente circoscritti e non causerebbero assolutamente alcun pericolo a nessuno: un singolo caso di poliomielite paralitica (a sua volta una complicazione ma non la regola della stessa malattia) creerebbe un tale allarme da indurre ovviamente anche i non vaccinati a vaccinarsi! Parlare di effetto gregge per la poliomielite è semplicemente un esercizio dialettico.

Influenza

Si presume che i programmi di vaccinazione anti-influenzale inducano immunità di gregge e che le persone vaccinate proteggano le non vaccinate dai contatti da infezione da virus influenzale. Esaminando tutti gli studi che valutano l'effetto protettivo della vaccinazione contro l'influenza verso nessuna vaccinazione anti-influenzale, sono stati identificati nove studi randomizzati e controllati (RCT) e quattro studi osservazionali. Tra gli RCT, nessuno ha mostrato alcun effetto gregge nella normale popolazione e solo uno lo ha mostrato in un ambiente comunitario. Probabilmente ciò è dovuto alla scarsa efficacia della vaccinazione nella popolazione generale

(tanto è vero che la si raccomanda solo a certe categorie a rischio di complicazioni). Anche se gli studi osservazionali hanno dato più spesso risultati positivi, gli autori concludono che le prove sono del tutto insufficienti per sostenere che un effetto gregge sia dimostrato nel caso dell'influenza [67]. Il problema, in questo caso, è che la vaccinazione è raccomandata solo in alcune categorie a rischio, quindi non è neppure pensabile che una parte sola della popolazione sia all'origine di un significativo effetto gregge. Inoltre, nella determinazione dell'effetto gregge deve entrare anche l'efficacia reale di protezione, cosa che nel caso dell'influenza può cambiare di anno in anno.

L'effettività del vaccino contro l'influenza è da valutarsi in relazione ad altri fattori di rischio (es. età dei soggetti e patologie concomitanti) e all'epidemiologia stagionale; non esiste un consenso tra tutti gli autori [30]. Recenti rassegne della Cochrane Database, il "tempio" della EBM, sulla vaccinazione anti-influenzale hanno sollevato dubbi sull'efficacia nei bambini asmatici [31] e pure della vaccinazione dei lavoratori della sanità nel proteggere gli anziani nelle case di riposo [32]. Degli autori hanno effettuato uno studio epidemiologico sull'effetto della vaccinazione contro il virus H1N1 nella stagione 2009 [33]: 548 healthcare workers furono vaccinati con vaccino trivalente inattivato e il rischio di contrarre l'influenza fu valutato aggiustando per tutte le possibili variabili confondenti. La diagnosi di influenza fu confermata con test PCR in 96 lavoratori, mentre 452 risultarono negativi. L'analisi multivariata ha mostrato che il vaccino contro l'influenza non ha avuto alcun effetto protettivo su quella popolazione studiata (odds ratio 1.2, 95% confidence interval 0.7-1.9, p=0.48).

Secondo informazioni provenienti dallo stesso ISS, le vaccinazioni anti-influenzali sono raccomandate in alcune categorie a rischio ma "*È da notare, purtroppo, che le grandi meta-analisi non hanno considerato persone comprese nelle fasce d'età alle quali viene raccomandata la vaccinazione in Italia o alcune categorie a rischio. In parte, ciò è dovuto al limitato numero di studi randomizzati controllati sinora effettuati su questi gruppi di popolazione; infatti, non è etico somministrare un placebo invece del vaccino a persone a rischio di gravi complicanze, come appunto gli anziani o le donne al secondo o terzo trimestre di gravidanza*".[24] Ecco quindi ammesso da fonte autorevole che non ci sono studi in doppio cieco.

Nel caso dell'influenza è evidente che non ci sono prove farmacologiche rigorose dell'efficacia del vaccino perché ogni anno il virus cambia, per cui non sarebbe comunque possibile fare tali studi. Certo, si può farlo "a posteriori", come infatti è stato fatto, paragonando i vaccinati con i non vaccinati: negli anziani la mortalità è inferiore tra i vaccinati che tra i non vaccinati. Pare una evidenza "forte" in quanto sul dato della mortalità non ci si può sbagliare e su tale evidenza si sono fondate tante raccomandazioni, finché dei ricercatori hanno dimostrato la fallacia di tale ragionamento: infatti l'insieme degli anziani che si vaccinano NON è paragonabile a quello degli anziani che non si vaccinano, essendo la scelta di vaccinarsi una variabile a sua volta dipendente dallo stato di salute, dal lavoro, dalla residenza e da molti altri fattori che sono diversi nei due

24 http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?approfondimento_id=6947

gruppi[34]. Senza volerne negare l'utilità in alcuni sotto-gruppi di popolazione, la vaccinazione anti-influenzale è una delle più discusse anche dagli esperti della Cochrane Collaboration. Per l'influenza si è visto che l'obbligo vaccinale per il personale sanitario ha aumentato certamente il numero di sanitari che si vaccinano (cosa alquanto ovvia) ma non ci sono prove che ciò abbia portato a reali benefici per il personale o per gli assistiti [35]. Nei bambini sotto i 2 anni non ci sono però prove di efficacia e non deve essere raccomandata[30,36].

A questo proposito va segnalato che nella circolare ministeriale 2016-2017 sull'influenza, sono presenti frasi discutibili, perché si ammette che non ci sono studi sui bambini ma se il pediatra vuole vaccinarli va bene lo stesso, e con le stesse "regole".[25] Nel documento a pagina 12 si legge: "*L'inserimento dei bambini sani di età compresa tra 6 mesi e 24 mesi (o fino a 5 anni) nelle categorie da immunizzare prioritariamente contro l'influenza stagionale è un argomento attualmente oggetto di discussione da parte della comunità scientifica internazionale, soprattutto a causa della mancanza di studi clinici controllati di efficacia*" e poi "*Pur in assenza di raccomandazioni per la vaccinazione dei bambini "sani" di età superiore a 6 mesi, qualora il loro pediatra optasse per tale scelta sono valide le stesse regole (dosaggio, n° di dosi) indicate per i bambini appartenenti ai gruppi di rischio*". Quindi qui abbiamo la situazione in cui il Ministero dichiara che non ci sono evidenze di efficacia per la vaccinazione antiinfluenzale nei bambini piccoli sani, e questo è vero. Più avanti dichiara che se il bambino piccolo (superiore ai 6 mesi) è MALATO (es. malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO) vi è una raccomandazione per vaccinarlo. Questo è discutibile ma a livello precauzionale la cosa potrebbe essere ammissibile, almeno in teoria. Infine, secondo il ministero, il Pediatra può "optare" per vaccinare i bambini definiti "sani" e dare lo stesso dosaggio di vaccino. Viene da chiedersi quindi per quale motivo recondito dovrebbe vaccinare un bambino sano (normale), esponendolo ad un rischio benché minimo e con aggravio delle finanze del SSN (sia per il costo del vaccino sia per il compenso che riceve il pediatra ad ogni vaccinazione che fa)? Una cosa inconcepibile se la si guarda secondo i criteri normali della medicina scientifica. D'altra parte, un medico che solleva dubbi sulle vaccinazioni indiscriminate rischia la radiazione o sanzioni.

Difterite

Per ciò che concerne la difterite, altro oggetto di vaccinazione obbligatoria tradizionale, sono da fare due considerazioni: a) dal punto di vista epidemiologico la mortalità da tale malattia negli USA era scomparsa prima dell'introduzione della vaccinazione, b) la malattia stessa in termini di morbilità (difterite come malattia delle prime vie aeree) è diminuita fino quasi a scomparire (quanti casi sono oggi diagnosticati?) senza che tale scomparsa possa essere attribuita alla vaccinazione

[25] http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2016&codLeg=55586&parte=1%20&serie=null

che viene fatta con la tossina attenuata, la quale protegge il vaccinato dalla tossicità intrinseca della tossina stessa ma non ferma la diffusione del germe (come è il caso del tetano che peraltro non è neppure trasmissibile da persona a persona).

È quindi probabile che la virtuale “scomparsa” della difterite come malattia batterica delle prime vie aeree sia dovuta più alle mutate condizioni di igiene e, perché no, al largo e spesso indiscriminato uso degli antibiotici che è stato fatto nella seconda parte del XX secolo, piuttosto che all’effetto della vaccinazione con l’anatossina. È anche possibile che se si facesse regolarmente un tampone faringeo a coloro che sono affetti da faringiti si potrebbe forse trovare qualche persona che alberga il corinebatterio. In tal caso, anziché gridare al pericolo di epidemia e proclamare la necessità di rivaccinare tutta la popolazione italiana, sarebbe buona cosa trattare il singolo soggetto e i famigliari con antibiotici adeguati e il soggetto anche con l’antitossina (anticorpi purificati), sempre che le nostre solerti autorità sanitarie si fossero premurate di renderla disponibile a scopo preventivo.

Il problema fondamentale riguarda quindi la natura di immunità indotta dai vaccini con il tossoide difterico e come può essere diversa dall’immunità contro le infezioni. Poiché l’immunità di gregge richiede l'immunità contro le infezioni, dato che la tossina difterica non è un normale costituente del *Corynebacterium diphtheriae*, l'immunità indotta dalla vaccinazione col tossoide non può fornire una protezione contro l'infezione. Questo punto di vista è stato espresso da numerosi autori; ad esempio, "... *la vaccinazione con tossoide difterico è protettivo solo contro la tossina, e non contro l'infezione da parte dell'organismo C. diphtheriae*". Alcuni studi che hanno tentato di misurare questi due diversi tipi di immunità hanno trovato risultati coerenti con questa previsione. [9]. Quindi per la difterite non pare esserci alcun effetto gregge e se anche ci fosse non sarebbe possibile stabilire la soglia a cui compare, per la mancanza della malattia su cui fare lo studio. Per tale malattia va anche aggiunto che, trattandosi di malattia batterica, è possibile che un ruolo fondamentale nella protezione fino alla sua scomparsa abbiano giocato le terapie antibiotiche largamente usate nel XX secolo per le patologie delle prime vie aeree.

Pertosse

La pertosse è una malattia onnipresente dell'infanzia, ad andamento endemico più che epidemico. Responsabile per considerevole morbilità e mortalità nel passato, è stata un obiettivo per i programmi di vaccinazione di routine in molti Paesi. Questi programmi hanno avuto successo nel ridurre la diffusione della malattia ed è probabile che la protezione indiretta abbia giocato un ruolo in tal senso. Ad esempio, la protezione di bambini più grandi con la vaccinazione ha probabilmente ridotto il rischio di infezione per fratelli più piccoli che sono a più alto rischio di gravi complicazioni della pertosse.

Le informazioni provenienti da fonti ufficiali continuano a puntare sulla vaccinazione come fattore risolutivo nella lotta contro tale malattia. Ad esempio, nel sito dal nome emblematico “VaccinarSì”

si legge[26]: "*In Italia l'introduzione del vaccino contro la pertosse ha permesso di ridurre notevolmente i casi di malattia, dagli oltre 13.000 casi all'anno all'inizio del 1990 alle poche migliaia di oggi".* Quale sia l'EVIDENZA che il calo dei casi sia dovuto al vaccino resta ignoto, perché una regola basilare della medicina è che non basta un cambiamento di prevalenza nel corso del tempo per stabilire un nesso di causalità tra un intervento e un parametro che si misura come outcome. Allo stesso modo, non basta uno studio osservazionale per dimostrare l'efficacia di un farmaco, perché possono esservi molti fattori confondenti e concomitanti che spiegano il cambio di prevalenza di un sintomo se si confrontano le variabili a due tempi diversi nella stessa popolazione.

Nello stesso sito si legge anche: "*Un ottimo risultato si è ottenuto anche nei Paesi in via di sviluppo dove l'introduzione del vaccino ha permesso di prevenire circa 750.000 morti a partire dal 1997".* Indubbio che sia un buon risultato, ma per le stesse ragioni non si può essere certi che il successo sia dovuto al farmaco usato. E se anche tale meraviglioso risultato fosse stato "permesso" dal vaccino, i 750.000 morti riguarderebbero i "Paesi in via di sviluppo" (termine obsoleto che è sostituito con "Paesi a risorse limitate"), mentre in Italia le morti prevenute dopo il 1990 sono in numero che approssima lo zero. Simili considerazioni valgono per il morbillo, il cui vaccino come si è visto ha avuto un notevole effetto sulla morbilità ma non ci sono prove che abbia inciso sulla mortalità.

Le incertezze sull'epidemiologia della pertosse e sull'efficacia delle strategie vaccinali dipendono in gran parte dal fatto che non sono ancora del tutto chiari i meccanismi della patogenesi di questo batterio [68] e che non sono noti i correlati tra titolo anticorpale e protezione conferita dal vaccino, anche perché probabilmente la resistenza alla pertosse è legata alle cellule T piuttosto che agli anticorpi [69]. Studi su primati hanno dimostrato che i vaccini acellulari (quelli attualmente in uso) non prevengono la colonizzazione delle vie aeree né la trasmissione della malattia [22]. Tutto ciò non significa che il vaccino sia inutile né che le componenti del vaccino anti-pertosse non possano essere migliorate in futuro. Significa però che i dubbi sulla reale efficacia del vaccino sono legittimi e che, almeno per questo vaccino come per quelli del tetano e della difterite, non si può attribuire ai soggetti non vaccinati o alla perdita dell'effetto gregge (che per tali malattie non esiste) la responsabilità dell'eventuale (ri)-comparsa della malattia nella popolazione.

D'altra parte, c'è poca chiarezza sull'entità dell'effetto gregge: Il tasso grezzo di riproduzione di *B. pertussis* è stato stimato in circa 15, per i Paesi sviluppati. Questo è simile al morbillo e implica una soglia di immunità di gregge del 93%. Tuttavia, tale soglia è impossibile da raggiungere a causa della scarsa efficacia della vaccinazione (molto meno efficiente di quella del morbillo) e minore durata dell'immunità stessa. Di conseguenza, l'eradicazione di questa infezione è impossibile mediante la vaccinazione dei soli bambini. A causa della scarsa durata dell'immunità indotta dal vaccino [18], gran parte della popolazione adulta non è certo protetta da esso. Pertanto, finché non

26 http://www.vaccinarsi.org/malattie-prevenibili/pertosse.html

vi sarà una campagna capace di convincere anche gli adulti a vaccinarsi o rivaccinarsi, o fintanto che non ci sarà un vaccino più efficace, un'eventuale strategia di contenimento della malattia basata sull'obbligo di vaccinare i bambini in età scolare è scientificamente insostenibile e, di conseguenza, non etica. Se un bambino deve temere il contagio da un compagno di classe sano non vaccinato, altrettanto deve temere da parte del papà o del nonno che viene a prenderlo fuori da scuola.

Inoltre, ci sono prove che i vaccini antipertosse, basati su componenti acellulari e non sul microbo intero, forniscano una maggiore protezione contro i sintomi piuttosto che contro l'infezione con *B. pertussis*, e che gli adulti possono partecipare in trasmissione dell'infezione senza manifestare i segni caratteristici della malattia [9]. Date tutte queste incognite, non siamo in grado di fare convincenti previsioni sull'immunità di gregge per la pertosse.

Infine, un altro serio problema è la comparsa di mutazioni con ceppi resistenti al vaccino e la possibilità di esistenza di ceppi diversi provenienti da vari Paesi con politiche vaccinali molto diverse tra loro, come segnalato anche da Epicentro[27]. Negli ultimi anni, infatti, si sta discutendo su come polimorfismi genici di questo patogeno possano influenzare l'efficacia dei vaccini anti-pertosse e se l'aumento di "outbreak" in Paesi con elevata copertura vaccinale sia dovuto a proteine di superficie mutate a livello aminoacidico. È chiaro che se non si risolve questo problema è assurdo parlare di "gregge", là dove nello stesso territorio europeo circolano ceppi batterici diversi.

Tetano

Il tetano non è direttamente trasmissibile tra ospiti e, quindi, la vaccinazione non può portare a proteggere indirettamente nessuno. Anche se si arrivasse ad una proporzione del 100% di soggetti immuni, la malattia non sarebbe eradicata per la permanenza delle spore nell'ambiente e negli animali. Inutile dire che non c'è dubbio che l'introduzione di una vaccinazione di routine del tetano ha avuto un impatto sulla prevenzione delle gravissime complicazioni di tale malattia. Tuttavia, il fatto che l'incidenza del tetano fosse in declino prima della vaccinazione è indubbio, perché la stessa conoscenza delle vie di infezione ha portato ad un miglioramento della prevenzione con la pulizia e disinfezione delle ferite. Anche l'igiene ospedaliera, particolarmente nelle sale chirurgiche e ostetriche, ha un ruolo fondamentale nella prevenzione. Infine, è anche chiaro che nelle nostre società le occasioni di esposizione all'infezione sono molto minori che nelle società rurali (meno persone in contatto con il suolo e feci di animali che sono i principali serbatoi del bacillo del tetano). Nonostante la non infettività del tetano nel contatto tra persone (eccetto quello neonatale da madre infetta), resta valido il concetto che il neonato normalmente riceve la protezione dagli anticorpi materni attraverso la placenta e il latte, per cui due dosi di tossoide durante la gravidanza possono proteggere la prole di una donna contro il tetano neonatale. Ciò è importante perché

27 http://www.epicentro.iss.it/problemi/pertosse/pdf/Annuncio_pertosse.pdf

buona parte della mortalità del tetano su scala globale è data dal tetano neonatale, ma è bene ricordare che questa profilassi nella gravida vale per i Paesi poveri e non per quelli più industrializzati.

Se è vero che per prudenza e data la gravità della malattia sarebbe sempre opportuno vaccinarsi, si potrebbe domandarsi quale sia la necessità di una vaccinazione subito dopo il periodo neonatale, allorché il bambino, nelle attuali situazioni di igiene, difficilmente viene a contatto con le spore del tetano in ferite lacero-contuse, sporche e in anaerobiosi (unica condizione per lo sviluppo delle spore stesse). Sarebbe forse più logico attendere qualche mese in più e specificamente il periodo in cui il bambino inizia a camminare e/o potersi possibilmente ferire con cadute o con oggetti sporchi.

Morbillo

Il morbillo è una malattia molto frequente, molto contagiosa, con andamenti regolari, di facile diagnosi e con un'epidemiologia ben nota (ad esempio il fatto che interessava prevalentemente i bambini in età scolare). Esso viene considerato anche dal CDC quasi un "indicatore" della validità delle politiche vaccinali. È curioso che il secondo obiettivo elencato nel nuovo piano vaccinale del Ministero 2017-2019 (dopo "mantenere lo stato "polio-free") sia ancora "raggiungere lo stato morbillo-free e rosolia-free". Vista l'esperienza di altri Paesi, in cui tale obiettivo non è stato mai raggiunto, è lecito chiedersi se tale obiettivo sia realistico.

Anche se l'andamento epidemiologico del morbillo (soprattutto per quanto riguarda la mortalità) era in deciso calo ben prima dell'introduzione della vaccinazione, sussistono pochi dubbi che l'introduzione del vaccino abbia ridotto la malattia a pochi casi per anno, con qualche piccolo aumento annuale ad intervalli irregolari, che si presenta per lo più tra individui non vaccinati. Una rassegna sull'effettività e gli effetti indesiderati associati con il vaccino MPR nei bambini fino a 15 anni di età ha mostrato che il vaccino contro il morbillo è effettivo almeno per il 95%, quello della parotite tra il 69% e l'81% secondo i ceppi usati [38]. Va precisato che un'effettività del 95% non significa che il calo della morbilità/mortalità della malattia sia dovuto per il 95% al vaccino. Significa che il 95% dei trattati col vaccino ha sviluppato una risposta anticorpale verso l'antigene; infatti, è questo il criterio principale di misurazione dell'effettività di tale vaccino. Di fatto, nell'ultima piccola epidemia del 2017, almeno il 10% dei colpiti era vaccinato.

L'esperienza del Giappone è indicativa per illustrare l'impatto della vaccinazione a livello dell'intera popolazione: In tale nazione la vaccinazione per il morbillo fu sospesa a seguito di numerose segnalazioni di effetti avversi, per cui la malattia riprese a diffondersi e rimase presente in modo endemico con migliaia di casi ogni anno, tanto che gradualmente il vaccino fu re-introdotto (offerto come opzione volontaria).

Il morbillo è quindi una vaccinazione di buona effettività, ma vi sono delle incongruenze per il fatto che la copertura vaccinale non concorda con la prevalenza dei casi: ad esempio, nel 2015 si sono

avuti pochissimi casi persino nella provincia di Bolzano che è quella con le minori coperture vaccinali (solo 7 casi su 258 in tutta Italia, con una copertura vaccinale di solo 60%).[28] Ciò potrebbe voler dire a) che la scarsa prevalenza del morbillo in tale provincia è dovuta anche ad altri fattori non strettamente correlati con la copertura vaccinale, b) che l'effetto gregge non è poi così importante come si stima, c) che l'effetto gregge funziona anche con bassa copertura vaccinale. Sono necessari ulteriori studi per chiarire queste alternative.

È evidente che l'incidenza di morbillo negli Stati Uniti è scesa drasticamente dopo l'introduzione della vaccinazione nel 1963, nonostante il fatto che una percentuale piccola di individui siano stati vaccinati in quel periodo. Tuttavia, nonostante la diminuzione dei casi, la trasmissione del morbillo persiste negli Stati Uniti. Di fronte a questa situazione, nel 1989 fu raccomandato di fare due dosi di vaccino contro il morbillo, a 15 mesi di età e all'ingresso della scuola. Focolai sporadici di morbillo in popolazioni altamente vaccinate hanno sollevato dubbi per la teoria dell'effetto gregge, anche se tale valutazione ad altri pare troppo pessimistica[9]. Il fatto che la protezione indiretta non riesca a verificarsi in alcune comunità non inficia il fatto che generalmente l'effetto si verifichi, come il fallimento di un vaccino in un individuo non smentisce la sua efficacia nei più.

I livelli di immunità di gregge da raggiungere con la vaccinazione furono inizialmente stimati attorno al 55% e poi sempre più elevati nel corso del tempo a causa dell'esperienza[9]. Nel novembre del 1966, nell'annunciare un programma di vaccinazione di massa per il morbillo che avrebbe superato il livello del 55% raggiunto nella città di Baltimora, il Servizio Sanitario Statunitense affermò, con molta sicurezza, che "*l'impiego di questi vaccini nell'inverno e nella primavera seguenti, avrebbero assicurato l'eradicazione del morbillo dagli Stati Uniti, nell'anno 1967*". Poiché il morbillo non fu eradicato, allora gli esperti della sanità pubblica decisero che un tasso di vaccinati compreso tra il 70% e il 75%, avrebbe sicuramente assicurato un'immunità di gregge. Quando poi anche quell'iniziativa si dimostrò inefficace, il numero magico salì a 80%, 83%, 85%, e poi divenne il 90%, secondo quanto contenuto nel resoconto dell'istituto di ricerca del Ministero della Sanità del 2001. In seguito, gli esperti della sanità hanno parlato del 95%. Ma anche quella percentuale di soggetti vaccinati si è rivelata insufficiente, dato che le epidemie di morbillo si verificano anche quando la popolazione vaccinata supera il 95%, il che ha spinto alcuni ad affermare che bisognerebbe innalzare il livello dei vaccinati al 98 o al 99% per proteggere il restante 1% o 2% del "gregge". Ma anche questo potrebbe rivelarsi inefficace, visto che le epidemie colpiscono anche i soggetti vaccinati.

"*L'obiettivo è vaccinare il 100% della popolazione*", così recentemente si è espresso, alla CBC, il dottor Gregory Taylor del Ministero della Sanità canadese, dando voce all'opinione condivisa dai sanitari. A quel punto, la parte del gregge, che sarebbe protetta dalla vaccinazione di massa, equivarrebbe a 0!. Tuttavia, anche vaccinare il 100% della popolazione non sarebbe sufficiente, dichiarano gli scienziati del Vaccine Research Group della Mayo Clinic, perché il vaccino contro il

28 http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino/RM_News_2016_32.pdf

morbillo in alcune persone è inefficace e inutile ed in altre la protezione si riduce nel tempo, nonostante l'uso di richiami.[29]

Certamente vi sono stati dei "focolai" di infezioni, ad esempio di morbillo in gruppi di persone che hanno preferito non vaccinarsi o non vaccinare i figli, cosa alquanto ovvia visto che il morbillo non è scomparso dalla circolazione neppure nelle regioni dove la copertura vaccinale è altissima (altro motivo per dubitare che la vaccinazione grazie all'effetto gregge porti all'eradicazione del virus). Tuttavia, questa attesa ripresa di infezioni morbillose non può essere "per certo" attribuita alla perdita dell'immunità di gregge né, ovviamente, si può attribuire alle persone non vaccinate alcuna responsabilità di eventuale infezione verso i vaccinati (evento che non risulta e comunque è tutto da dimostrare).

Gli stessi dati dell'ISS dimostrano, a ben vedere, che alcuni picchi di ricomparsa di morbillo (qualche migliaio di casi/anno) si verificano con andamento irregolare senza alcuna correlazione con la copertura vaccinale.[30] Quest'anno 2017 (2581 casi al 20 maggio) l'incidenza è leggermente superiore al 2013 (2258 casi) ma non al 2010 (c'erano stati 3011 casi) né al 2011 (c'erano stati 4671 casi). IL MASSIMO DI COPERTURA DELLA VACCINAZIONE contro il morbillo si è toccato tra il 2008 e il 2012. Quindi non vi è evidenza che l'aumento periodico di quest'anno possa essere attribuibile al calo di coperture vaccinali. Certo i casi di morbillo (non i morti, che erano già al minimo) sono diminuiti dopo l'introduzione della vaccinazione, ma dal 2004 in poi non esiste una correlazione tra piccoli cambiamenti di copertura vaccinale e "epidemiette" dimostrate dai grafici stessi. Neppure c'è correlazione tra copertura in diverse regioni e incidenza del morbillo. Neppure c'è correlazione tra obbligo vaccinale e epidemia. Inoltre, dagli stessi dati si vede che la maggior parte dei colpiti è adulta. Che senso ha introdurre un obbligo solo per i bambini e i ragazzi? Come minimo, dovrebbe essere "obbligato" il personale della scuola e il personale sanitario! Meglio, essendo il nostro un Paese civile, responsabile e informato, pur senza obbligo questi professionisti potrebbero dare il buon esempio.

In sintesi, si tratta di una vaccinazione che è *raccomandabile* a chi preferisce non contrarre la malattia naturale (la quale a sua volta può dare complicazioni anche serie). Quel che risulta però difficile da giustificare è la grande insistenza sulla vaccinazione universale e l'obbligo, insistenza sempre basata sul presunto effetto gregge, il cui impatto sull'epidemiologia è ancora incerto. Si tratta di una malattia che ha sempre avuto altissime percentuali di vaccinati e che non è scomparsa del tutto. La mancata eradicazione del morbillo non dipende (solo) dalla scarsa copertura vaccinale o (solo) dal rifiuto di alcuni di vaccinarsi, ma da ragioni legate al particolare virus o all'inefficienza dell'immunità stessa nell'eliminare completamente il virus dalla circolazione o dai soggetti vaccinati.

---

29 Dati da http://www.assis.it/vaccinare-il-gregge/
30 http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/epidItalia.asp

Rosolia

Anche se le dinamiche di trasmissione di base della rosolia sono simili a quelli del morbillo, essa solleva diverse questioni relative all'effetto gregge. La preoccupazione per la salute pubblica con la rosolia è concentrata sulla rosolia congenita e, pertanto, sulle infezioni che si verificano in donne nel corso della loro età riproduttiva. Il controllo può in teoria essere portato in due modi: sia riducendo la proporzione di donne suscettibili (vaccinazione delle adolescenti, se non già immunizzate per infezione contratta da bambine) o riducendo il rischio di infezione (vaccinando tutti i bambini e confidando nell'effetto gregge per eradicare la malattia). È stato notato, però, che questa seconda strategia potrebbe paradossalmente essere meno favorevole della prima o, addirittura, creare dei problemi inattesi. Infatti, una bassa copertura vaccinale dei bambini di entrambi i sessi potrebbe, in teoria, avere un effetto dannoso riducendo la trasmissione del virus della rosolia in modo tale da non dare a tutte le donne in età riproduttiva la possibilità di immunizzarsi per infezione naturale, cosa che succedeva prima dell'introduzione delle vaccinazioni. Si può generare il rischio che donne arrivino in età riproduttiva con una vaccinazione "scaduta" (perché il vaccino è meno efficace dell'infezione naturale) o che non hanno risposto alla vaccinazione o per nulla vaccinate per varie ragioni organizzative o personali. Di conseguenza aumenterebbe il rischio di casi di rosolia congenita. Questo scenario è possibile quando una campagna di vaccinazioni per la rosolia ha un successo solo parziale, cosa molto probabile soprattutto in Paesi a risorse limitate.

Diversi studi hanno concluso che la soglia di immunizzazione che deve essere raggiunta e mantenuta nei bambini di entrambi i sessi, affinché l'incidenza della rosolia congenita diminuisca veramente nel lungo termine, è dell'ordine del 50-80%. Maggiore è l'intensità iniziale della trasmissione nella popolazione, maggiore è la soglia della copertura vaccinale necessaria tra i bambini al fine di evitare l'aumento di incidenza della rosolia congenita. Poiché i tassi di incidenza della rosolia sono estremamente elevati in alcuni Paesi, si stima che in questi casi non si dovrebbero iniziare campagne di vaccinazione di massa se non si pensa di raggiungere rapidamente tali percentuali di copertura e mantenerle oltre il 90%[9].

Secondo le stime attuali, la rosolia è meno trasmissibile di quanto lo sia il morbillo, e, quindi, una soglia di immunità di gregge inferiore deve essere richiesta per la sua eliminazione. Dato che il morbillo e rosolia sono comunemente combinati in una singola preparazione vaccinale, la strategia e il successo della lotta contro il morbillo dovrebbe avere implicazioni interessanti per valutare effettivamente quanto sia effettivo l'effetto gregge per la rosolia. È possibile ed auspicabile che la rosolia scompaia, almeno clinicamente, come conseguenza dei tentativi di eliminazione del morbillo, senza particolari sforzi aggiuntivi.

Problemi epidemiologici complessi

Esiste un altro problema che può destare delle preoccupazioni in chi volesse inquadrare l'effettività dei vaccini in una prospettiva più ampia rispetto a quella del singolo individuo. Se da una parte è possibile che un maggior numero di vaccinati contribuisca ad una più rapida diminuzione di casi e soprattutto diminuisca il rischio di epidemie, dall'altra una vaccinazione di massa potrebbe avere dei risvolti negativi sulla popolazione. Infatti, non si può escludere, almeno in via di principio, che la vaccinazione di un'intera popolazione comporti delle conseguenze indesiderate:

- Un'immunità di minore durata della naturale (problema emerso con la pertosse, la meningite, l'influenza e la parotite [70,71] e in parte anche col morbillo [72-74]) e di conseguenza un aumento dei casi di persone protette nell'infanzia ma esposte al contagio in età adulta e quindi maggiormente suscettibili di complicanze.
- Comparsa di ceppi resistenti al vaccino, un problema ben noto nell'influenza (deriva antigenica) ma che sta verificandosi anche con la pertosse e pneumococco [75,76]. Si tratta di un problema analogo a quello riscontrato con gli antibiotici il cui uso eccessivo sta creando ceppi multiresistenti. Per i virus la mutazione è documentata sicuramente per il vaccino antipolio orale, cosa che ha portato alla comparsa di casi di polio da vaccino.
- Presenza di soggetti portatori del germe che non lo hanno eliminato e quindi sono potenzialmente fonte di contagio. Un problema analogo sta comparendo con il generalizzato uso di antiinfiammatori: questi farmaci diminuiscono i sintomi infiammatori legati all'influenza, ma allungano la durata della malattia e favoriscono la circolazione di virus portati da soggetti asintomatici o paucisintomatici [77]. Anche per il morbillo è stato riportato il caso di persone vaccinate che hanno presentato la malattia paucisintomatica (addirittura senza le manifestazioni cutanee) [78], cosa che ovviamente è preoccupante perché in tali casi la diagnosi sarebbe più difficile e la diffusione del virus nella popolazione più probabile.
- Trasmissione "orizzontale" da individuo a individuo del virus vivo del vaccino della parotite [79], varicella, rotavirus e influenza, con comparsa o meno di sintomi della malattia [80].
- Alcuni studi dimostrano che l'immunità transplacentare, assieme a quella conferita dagli anticorpi IgA presenti nel colostro e nel latte materno, diminuisce più velocemente nei figli di madri vaccinate per morbillo rispetto a quelle che hanno contratto naturalmente l'infezione.[39] Quindi quelle madri, vaccinate in età infantile, potrebbero avere pochi anticorpi da passare ai propri figli e potrebbero di conseguenza non essere in grado di garantire loro una protezione efficace. Il modo più sicuro e provato, per le madri, di salvaguardare i loro figli che rischierebbero di morire per il morbillo, resta l'aver contratto naturalmente il morbillo. Questo aspetto chiaramente non va trascurato nel progettare delle campagne di vaccinazione in Paesi dove il morbillo è ancora endemico ma se ne deve tener conto anche nell'insieme delle politiche vaccinali qui da noi, dove vi è alta preoccupazione per la difficoltà di "eradicare" la malattia stessa e i fallimenti di efficacia in una significativa percentuale di vaccinati.

È intuitivamente ragionevole che il “targeting” della vaccinazione per i gruppi con probabilità elevate di contatto possa essere più efficiente (nel senso di minimizzare il numero totale di vaccinazioni e i rischi per persone altrimenti sane, nonché di ridurre i rischi di comparsa di ceppi resistenti) rispetto a una copertura uniforme di un'intera popolazione[9]. Questo concetto fu sostenuto per la prima volta da Fox et al.[60], rompendo con una tradizione in cui i modelli erano basati su una popolazione omogenea. La sua teoria si dimostrò più aderente alla realtà in quanto era coerente con l’esperienza pratica e con la delusione nei confronti dell’insuccesso dei programmi di eradicazione del morbillo negli USA. Il suo tono era pessimista e pratico, rispetto alla maggior parte della letteratura sull’effetto gregge, che ha mostrato una tendenza a sottolineare l’importanza delle soglie in modo indiscriminato e semplicistico.

Oggi non disponiamo di dati sufficienti per sapere quale percentuale della popolazione sia effettivamente ancora immunizzata da vaccini eseguiti decenni prima. Pertanto, la fatidica soglia del 95% di soggetti immuni (che viene indicata dagli stessi modelli matematici per le malattie a maggiore contagiosità) è probabilmente solo un mito, vale a dire un obiettivo che non si raggiungerà mai. Il fatto che la maggior parte dei vaccini perda l’efficacia da 2 a 10 anni dopo essere stati iniettati significa che una parte della popolazione, cioè i figli del boom delle vaccinazioni ora adulti che hanno avuto l’immunità indotta dal vaccino molto presto nella vita, non sia sufficientemente immune e non partecipi all’immunità di gregge. Si va ripetendo che siamo tutti a rischio di epidemie di massa qualora i tassi di vaccinazione scendano sotto il 95%, eppure tutti abbiamo vissuto per almeno 30 o 40 anni con metà o meno della metà della popolazione priva di un’efficace immunità. Cioè, un effetto gregge, almeno nei termini indicati dai modelli matematici e da alcuni esperti che ne parlano in modo magico, non esiste in questo Paese e una delle prove è proprio che non si sono verificate le epidemie previste.

Aggiornamenti sull’effetto gregge nella visione della complessità

Il fatto che le malattie infettive si possano prevenire ANCHE con adeguate misure di profilassi individuale e igiene pubblica ha molto a che fare con la determinazione dell’importanza e del “peso” del cosiddetto effetto gregge. Se la protezione fosse solo legata al vaccino, l’obbligo diventerebbe più “stingente”, ma se la malattia si può combattere e forse eliminare con misure alternative e meno invasive, ecco che si ridimensiona il problema entro una visione più flessibile e realistica. Questo argomento ha una grande importanza perché le “soglie” sopra riportate risalgono a oltre 25 anni fa e si riferiscono a popolazioni diverse da quella italiana. Inoltre esse sono state ottenute mediante assunzioni non più attendibili, come l’omogeneità della popolazione trattata. Inoltre i valori di efficacia di alcuni vaccini (es. polio, pertosse) sono stati ottenuti con vaccini non più in uso, almeno da noi.

Data l’importanza delle soglie per stabilire la NECESSITA’ o l’URGENZA di obblighi vaccinali, è necessario precisare come viene calcolato nelle ultime rassegne scritte da esperti del settore.[81] La grandezza dell'effetto indiretto dell'immunità derivata dal vaccino è una funzione della

trasmissibilità dell'agente infettivo, della natura dell'immunità indotta dal vaccino, del pattern di miscelazione e trasmissione dell'infezione nelle popolazioni e della distribuzione del vaccino e – cosa più importante, dell'immunità - nella popolazione. Le variabili risposte individuali dell'immunità e l'eterogeneità della popolazione rendono difficile la predizione. Gran parte del lavoro teorico iniziale sull'immunità di gregge ha assunto che i vaccini provocano un'immunità uniforme contro l'infezione e che le popolazioni si mescolano a caso. Da queste assunzioni è derivato il primo calcolo di una semplice "soglia" di immunità alle mandrie per Random vaccinazione di Vc = (1-1 / R0), utilizzando il simbolo Vc per la proporzione minima critica da vaccinare e assumendo l'efficacia del vaccino al 100%. Una ricerca più recente ha affrontato le complessità dell'immunità imperfetta ("vaccine failure" e "waning immunity"), la presenza di eterogeneità di popolazione (ad esempio gruppi religiosi che rifiutano il vaccino, o Regioni con maggiore o minore copertura per motivi geografici o culturali), i portatori "sani" (senza sintomi). Se la vaccinazione non conferisce una solida e duratura immunità all'infezione a tutti i destinatari, aumenta il livello di soglia di vaccinazione necessario per proteggere una popolazione. Se la vaccinazione protegge solo una proporzione "E" tra quelli vaccinati (E sta per l'efficacia contro la trasmissione dell'infezione, *sul campo*), allora il livello critico di vaccinazione deve essere:

Vc = (1-1 / R0) / E.

Ad esempio quando la soglia Vc stimata dal modello è inizialmente 90%, se l'efficacia E del vaccino è 70% (0,7), la soglia si alza ed avremo 90/0,7= 128%

In conclusione se il valore di E è basso, non basta 100% di copertura per eradicare la malattia.

Tutti questi valori sono stimati ma non sicuri. La R_0 nella popolazione attuale con lo stato di salute attuale è difficile da determinare, là dove le malattie sono rarissime o inesistenti. Di fatto non abbiamo valori aggiornati. Vc non è sicuro anche perché la vaccinazione non avviene a random, ma ci sono dei sottogruppi che si rifiutano di vaccinarsi o delle zone geografiche diversamente vaccinate. Inoltre, se anche il 100% di una popolazione (ad esempio quella italiana) fosse vaccinata, vi potrebbe essere un Paese limitrofo dove la copertura è meno estesa e quindi l'effetto di protezione della copertura totale potrebbe non bastare per l'ingresso di casi non vaccinati dall'esterno. Infine, il valore di E non è stato determinato "sul campo" per tutti i vaccini. Per calcolare E è necessario riferirsi alle condizioni ATTUALI di una certa popolazione, non a determinazioni antiche o pure ipotesi. Per le malattie in cui non vi sono casi a sufficienza per confrontare i vaccinati coi non vaccinati e vi è il fondato sospetto che E sia abbastanza basso per alcuni vaccini (esempio pertosse, parotite), la "soglia" necessaria e sufficiente per l'effetto gregge resta aleatoria.

Se un vaccino non è sufficientemente efficace, ogni programma di eradicazione mediante vaccinazione "forzata" è destinato a fallire in linea di principio.

Da questo deriva la necessità di studio più accurato per ciascun vaccino, oltre a sorveglianza dell'epidemiologia reale e degli effetti indesiderati, prima di introdurre modifiche così drastiche come potrebbe essere un obbligo vaccinale indiscriminato.

E' necessaria un'attenta sorveglianza delle reazioni avverse a vaccini, attività che richiede una tempestiva notifica dell'evento osservato e competenze specialistiche per la valutazione. Va menzionata a questo proposito la Regione Veneto, che ha istituito un servizio per la prevenzione, la valutazione e la sorveglianza delle reazioni avverse a vaccini, denominato Canale Verde.[31] Nel 2005 il Canale Verde è stato strutturato come Centro Regionale di Riferimento di Consulenza Prevaccinale e Sorveglianza degli eventi avversi a vaccinazione presso il Servizio di Immunologia Clinica del Policlinico G.B. Rossi dell'Azienda Ospedaliera di Verona.

Oltre alle vaccinazioni, ci sono misure efficaci per proteggersi da malattie infettive?

È importante informare anche di altre efficaci misure, applicabili da chiunque in larga misura, che prevengono le morti da malattie infettive. Una loro miglior conoscenza potrebbe arrivare a ridurre molti casi di infezione. Questo argomento è stato trattato anche in una recente pubblicazione del gruppo di igienisti e esperti di sanità pubblica "Rete Sostenibilità e Salute"[32] e nelle schede "Pillole di buona pratica clinica"[33] e "Pillole di educazione sanitaria"[34].

La più qualificata letteratura scientifica medica ha quantificato i benefici di fattibili interventi comportamentali e ambientali, che la Sanità pubblica può promuovere e supportare. Questi si associano non solo con una minor incidenza delle principali malattie cronico degenerative, ma anche con riduzione di quelle infettive e della mortalità correlata. Illustriamo vari interventi (voci bibliografiche riportate nel documento della rete Sostenibilità e Salute sopra citato):

- ✓ Non esporre i bambini (né gli adulti) al fumo passivo: aumenta di 3,24 volte le malattie meningococciche invasive
- ✓ Evitare il fumo di tabacco: il fumo aumenta da 2 a 3 volte la mortalità totale rispetto ai non fumatori, e aumenta di 2,3 volte la mortalità da infezioni
- ✓ Aumentare i consumi di cereali integrali: 200 g al dì di cereali integrali si associano a riduzione del 30%~ della mortalità totale, ma bastano già 50 g per ridurre del 20%~ le morti da infezioni
- ✓ Aumentare i consumi di frutta secca oleosa: con ~20-28 g al dì di noci, mandorle, nocciole o pistacchi (rispetto ai pochi g attuali) riduzione di oltre il 20% della mortalità e di 4 volte della

---

[31] https://www.ospedaleuniverona.it/ecm/home/servizi/altri-servizi/vaccinazioni
[32] www.fondazioneallinearesanitaesalute.org
[33] Donzelli A. La popolazione è allarmata da continue notizie di casi di "meningite" e dall'alta mortalità dei colpiti. Oltre alla vaccinazione, vi sono misure aggiuntive efficaci per prevenire le infezioni in generale e la relativa mortalità? Fondazione Allineare Sanità e Salute Editore, Pillole di buona pratica clinica 143, 2017.
[34] Donzelli A. Misure aggiuntive per prevenire morti da infezioni. Fondazione Allineare Sanità e Salute Editore, Pillole di educazione sanitaria 124, 2017

mortalità per malattie infettive. Ridurre i consumi di carni rosse: carne rossa fresca e lavorata si è associata a un aumento significativo di mortalità totale e da infezioni

- ✓ Allattare al seno per almeno 6 mesi riduce malattie infettive (e morti di polmonite)
- ✓ Ridurre i consumi di alcol (comunque entro 1-2 unità alcoliche al dì per l'uomo e 1 per la donna
- ✓ Aumentare l'attività fisica: (corsa) riduzione del 40%~ della mortalità, riduzione anche maggiore delle morti da infezioni (polmonite, ecc.)
- ✓ Far uso prudente/appropriato di antibiotici e contrastare le antibioticoresistenze (causa di 5-7.000 morti/anno in Italia, anzitutto per infezioni)
- ✓ Lavare le mani spesso, strofinando bene le dita sotto acqua corrente, previene la diffusione di tutte le infezioni respiratorie

Ovviamente a queste indicazioni generali si possono aggiungere quelle specifiche per certe categorie come seguire le norme di igiene sessuale e riproduttiva volte a contrastare la diffusione di malattie sessualmente trasmissibili (HPV, HIV, Epatite B, Gonorrea, Sifilide, tumori dovuti ad altri virus da ceppi HPV non contenuti nei vaccini come HPV-16), con riferimento alla popolazione giovanile [82]. Importante anche seguire le norme di igiene degli alimenti (controllo della catena alimentare e delle acque ad uso alimentare, lavaggio e/o adeguata cottura domestica secondo il germe in causa) per la prevenzione delle epatiti A, salmonellosi, colera, intossicazioni da botulino[83]

Quasi tutte queste misure hanno un rapporto comparativo vantaggioso tra costi, modesti, elevata sicurezza e buona efficacia verso le malattie infettive; oltre che alta efficacia verso malattie non trasmissibili e mortalità generale. Chiunque voglia aumentare il proprio livello di protezione anche nei confronti delle infezioni può disporre di armi supplementari efficaci, spesso legate a misure semplici, a basso costo e applicabili dagli interessati.

Tutte queste misure hanno molta importanza per l'effetto gregge. Infatti, la capacità di un soggetto di infettarne altri entra nel calcolo del valore di copertura necessaria per arrestare la diffusione della malattia. Di conseguenza, di questi fattori si deve tener conto certamente in quanto influiscono sul fattore V_0 della formula sopra illustrata. Incondizioni ideali, se tali misure fossero molto efficaci nel diminuire il contagio di una determinata malattia, la soglia di copertura necessaria per fermare la diffusione mediante il vaccino sarebbe molto bassa. Al limite, se bastassero tali misure, non servirebbe il vaccino!

Queste considerazioni rafforzano ancora una volta il concetto che i valori di Vc stabiliti da studi di 30 anni fa e in altri contesti sono molto poco attendibili per la situazione italiana odierna e necessitano di revisioni "evidence based". Basarsi su tali stime per imporre un obbligo vaccinale diffuso ed indiscriminato per molti vaccini sarebbe una procedura fondata prevalentemente su supposizioni, col consistente rischio che esse siano sbagliate.

Scienza ed etica del gregge

I dubbi sull'entità e, in taluni casi, sull'esistenza stessa dell'effetto-gregge sono importanti per l'eticità dell'obbligatorietà delle vaccinazioni e per giudicare il problema posto dalle preoccupazioni manifestate dai cittadini e da alcuni medici. Nonostante l'importanza e la delicatezza del caso, spesso il tema è affrontato in modo superficiale o dando per scontato un ragionamento che pare ovvio (più vaccinazioni = meno casi = meno pericolo). Tale ovvietà decade se si parte dal fatto che sull'efficacia stessa di alcuni vaccini e sull'entità dell'effetto-gregge indotto dal vaccino esistono dei dubbi di tipo tecnico-scientifico.

Il dubbio nasce, come già detto, dall'osservazione di dati di fatto: a) molte malattie infettive sono scomparse senza che si possa invocare l'effetto gregge, almeno nei termini descritti dai modelli matematici del famoso 95% (Difterite, Vaiolo e Poliomielite); b) molte malattie infettive sono scomparse senza vaccinazione in tempi alquanto sovrapponibili alla diminuzione di quelle in cui il vaccino è stato introdotto, dimostrando che miglioramento di condizioni socio-economiche, igieniche e nutrizionali hanno ruolo protettivo preponderante; c) le malattie oggetto di vaccinazione con altissima copertura vaccinale sono ancora presenti (eccetto la polio) nonostante avrebbero dovuto essere già eradicate se l'effetto gregge avesse l'importanza prevista dai suoi "sostenitori".

Dal punto di vista del singolo, se una vaccinazione ha buona efficacia per proteggere il singolo cittadino (es. morbillo, tetano, difterite, poliomielite), è chiaro che chi vuole vaccinarsi può farlo e proteggersi, per cui chi non si vaccina non costituisce pericolo per chi si vaccina.[35] Ciò è tanto più vero se si considera che per la gran parte delle malattie di cui si tratta, il vaccino non è certo l'unica misura di protezione esistente di cui l'individuo possa dotarsi (si pensi al caso del tetano, HPV, epatite B). Certamente un aumentato rischio esiste per chi liberamente non si vaccina o per i bambini di genitori contrari, e la persona che contraesse una malattia che avrebbe potuto evitare con la vaccinazione dovrebbe essere curata. Ciò potrebbe causare qualche problema organizzativo e aumento di costi (irrisori se i casi sono sporadici), ma oggi nel nostro Sistema Sanitario sono comunque assistite tutte le persone affette da malattie che avrebbero potuto evitare, persino quelle che si espongono volontariamente a fattori di rischio certi come il fumo, l'alcool, l'HIV.

Nel caso di una vaccinazione non molto efficace (es. pertosse, influenza), non ha senso logico né etico incolpare i soggetti non vaccinati dell'eventuale infezione che colpisse i vaccinati o chi per altre ragioni non potesse vaccinarsi. Infatti, in tal caso un vaccinato potrebbe contrarre l'infezione da un altro vaccinato e l'eventuale responsabilità dei non vaccinati sarebbe tutta da dimostrare. Ad esempio, un bambino immunodepresso che non può vaccinarsi (questo vale solo per virus vivi

35 È vero che ci sono alcuni che per una loro patologia non possono vaccinarsi, ma ciò riguarda solo i virus vivi e si potrebbero sviluppare delle vaccinazioni adatte per queste persone o si potrebbe trovare forme di verse di protezione passiva (di fatto ciò viene già fatto perché se una persona è fortemente immunodepressa subisce normalmente molte patologie infettive anche di germi molto più patogeni dei virus attenuati, germi per cui non esiste vaccinazione.

attenuati) potrebbe contrarre la malattia non solo da un altro bambino non vaccinato, ma anche da uno vaccinato e soprattutto da un adulto che non sia vaccinato o in cui l'immunità sia decaduta col tempo.

Nel caso di una vaccinazione efficace, se la malattia non esiste (polio), non esiste neppure pericolo per la popolazione e parlare di problemi causati da riduzione di un non dimostrato effetto gregge per diminuzione di copertura vaccinale è pura ipotesi teorica. Attualmente non c'è assolutamente nessun problema causato alla collettività da chi non si vaccina poiché, per le 4 vaccinazioni ad oggi obbligatorie in Italia, solo l'antiepatite B può in qualche modo contribuire all'effetto gregge (ma certo non tra i bambini!). In tale caso chi diffonde la paura della malattia paventando il ritorno dell'epidemia per leggero calo della copertura procura allarmi ingiustificati. È persino dubbio che si possa considerare etica la stessa raccomandazione a vaccinarsi, per non parlare dell'obbligo.

Nel caso di una vaccinazione efficace, se l'effetto gregge non esiste (es. tetano, difterite) o non funziona come si spererebbe (es. pertosse, morbillo) in quanto la soglia necessaria non si raggiunge per varie ragioni tecniche o organizzative (a prescindere dalla volontà di un individuo), allora viene a cadere la ragione più consistente per l'obbligo vaccinale. Per quale ragione una persona dovrebbe sacrificare se stessa, o il proprio figlio, per uno scopo "sociale" comunque irraggiungibile? Si tratterebbe di un sacrificio ultimamente inutile e, per la persona stessa che è contraria al vaccino, potenzialmente dannoso. Certo, in questo caso la "raccomandazione" di protezione individuale e pure di etica sociale avrebbe comunque un senso molto positivo (non stiamo dicendo che il vaccino sia inutile!), ma non è eticamente giustificato l'obbligo.

Nel caso del morbillo, il fatto che la stessa vaccinazione antimorbillosa abbia spostato l'insorgenza della maggior parte dei casi pone un altro problema: ora il "pericolo" per i bambini non viene più dai compagni di scuola ma piuttosto dai genitori, dai nonni o... dalla maestra. In realtà il pericolo è minimo (lo diciamo per tranquillizzare i genitori), ma dal punto di vista teorico ed etico ciò illustra l'assurdità dell'introduzione di un nuovo obbligo vaccinale riservato solo ai bambini in età scolare. Comunque, visto che il morbillo è la malattia "indicatore" delle politiche vaccinali, un eventuale obbligo di vaccinazione (PER TUTTI fatti salvi gli esonerati per ragioni di salute, NON SOLO I BAMBINI) potrebbe avere un senso, se condotto con criteri scientifici (ad esempio paragonando efficacia e rischi in coorti confrontabili residenti in Italia con quelle in Paesi analoghi in cui vige solo la raccomandazione). Ma solo per il morbillo.

Visto e considerato nel suo insieme l'andamento storico della morbilità e mortalità nell'ultimo secolo in Occidente, nonché la grande efficienza dei servizi sanitari ivi compresi i programmi e le tecniche di immunizzazione attiva, la frequente "previsione" o "minaccia" della ricomparsa di epidemie che ci porterebbero indietro di secoli è destituita di qualsiasi base razionale e sperimentale. È veramente difficile poter sostenere che un eventuale piccolo focolaio di malattie infettive (tra persone non vaccinate o nelle quali il vaccino non abbia avuto effetto) non possa

essere controllato e la diffusione bloccata mediante adeguate terapie antibiotiche o chemioterapiche (se focolaio batterico), somministrazione di antitossine, procedure di isolamento e altre precauzioni per impedire il contagio, ivi compresa la vaccinazione ad anello. Se l'isolamento accurato dei casi è riuscito a estinguere un'epidemia di un virus così patogeno come l'Ebola in Sierra Leone in totale assenza di terapie mirate e di vaccini, come si può pensare e dire che qui in Italia ci sia pericolo di ricomparsa di polio, morbillo, rosolia, epatite B in quantità e diffusioni tali da costituire una minaccia alla salute pubblica?

In ogni caso, non sarebbe corretto puntare solo sulla vaccinazione come "panacea" delle malattie infettive, ma sarebbe più corretto puntare prima su tutta una serie di misure preventive di igiene e sanità pubblica e personale, molte delle quali sono di minore invasività e minore costo, oltre che avere ricadute positive su patologie correnti più comuni. Solo dopo aver constatato "realmente" l'insufficienza di tali misure sul piano pratico e il "reale" e "consistente" pericolo per la salute pubblica – pericolo tale da superare il rischio quello degli effetti avversi, che benché piccolo interesserebbe milioni di persone - sarebbe concepibile (sempre con adeguati controlli a fini di studio e misure di valutazione del rapporto rischio/beneficio) introdurre un obbligo vaccinale per tutti.

A conclusione di questa – certo imperfetta – disamina, a giudizio dello scrivente resta valida la RACCOMANDAZIONE al pubblico di vaccinarsi per le malattie principali per cui lo Stato italiano rende disponibile la vaccinazione, mentre resta valida la RACCOMANDAZIONE allo Stato di procedere sulla strada dell'informazione e della responsabilizzazione dei cittadini, senza forzature quali l'introduzione di obblighi vaccinali che non sono fondati né su necessità e urgenza, né su reali evidenze scientifiche

L'immunità di gregge indotta dal vaccino viene evocata da alcuni "esperti", anche sui mezzi di comunicazione pubblici, per convincere la popolazione, i funzionari della sanità pubblica, i medici e altro personale medico, al fine di far accettare le vaccinazioni obbligatorie. Tutto ciò non pare un utilizzo adeguato delle attuali conoscenze epidemiologiche in questo campo.

3.
SICUREZZA O INNOCUITÀ?

(Dal sito VaccinarSi)[36]

Si dice che i vaccini sono "sicuri". Ad esempio nella campagna di vaccinazione della Regione Lazio si legge "*I vaccini, compresi, quelli influenzali, sono prodotti biologici sicuri, essendo sottoposti ad una serie di controlli accurati per la verifica degli standard previsti dalle autorità internazionali".*[37] Nel pamphlet distribuito ai genitori a cura della Regione Veneto (ed. 2014) si legge: "*I vaccini sono considerati i più sicuri e controllati prodotti farmaceutici, sia prima che dopo l'immissione in commercio*"(p.31).

Il presidente dell'ISS Walter Ricciardi sostiene: "*Oggi più che mai va affermato con chiarezza che i vaccini sono sicuri* "[38] "*I vaccini sono sicuri. Parliamo di fatti non di opinioni, i vaccini non sono una opinione*" fa eco Roberto Burioni[39]. Nella stessa intervista Burioni dice "*La libertà di opinione è importante e deve essere mantenuta e difesa, però la libertà di opinione non significa fare allarmismo peraltro senza concretezza e attendibilità*". Benissimo, non si può che concordare con il fatto che sarebbe scorretto creare allarmismo nell'opinione pubblica a riguardo del rischio vaccinale (molto basso). Viene da chiedersi anche se creare allarmismo sulla comparsa di epidemie, come avviene correntemente sui mass media di ogni giorno, sia invece comportamento corretto.

Si leggono spesso dichiarazioni di "esperti" che tendono a minimizzare se non ad annullare i rischi dei vaccini. Ricciardi in un'intervista afferma: "*Non esiste una letteratura scientifica che segnali*

---

36 http://www.vaccinarsi.org/contro-la-disinformazione/ (3.3.2017)
37 http://www.anagnia.com/italia/salute/2015/11/13/via-alla-campagna-di-vaccinazione-anti-influenzale-2015-2016-e-al-programma-di-vaccinazione-antipneumococcica-alla-asl-di-frosinone (accessed 29.01.2017)
38 http://www.farmacista33.it/vaccini-ricciardi-iss-no-a-campagne-di-disinformazione/politica-e-sanita/news--33226.html
39 http://www.sanitainformazione.it/salute/vaccini-ricciardi-iss-torneranno-poliomielite-difterite-burioni-medici-anti-vaccini-radiare-malattieinfettive-formazione/

possibili correlazioni dirette tra la vaccinazione e l'insorgenza di patologie gravi, compreso l'autismo."[40] Chiaramente, il riferimento al famoso caso dell'autismo è qui usato per generalizzare affermazioni sull'innocuità dei vaccini, ma tale affermazione (a parte l'autismo, su cui si dirà in seguito) non concorda con la letteratura scientifica. I rischi ci sono, piccoli ma ci sono, e anche il giudizio di quali siano "patologie gravi" potrebbe essere diverso tra diversi soggetti (nella fattispecie tra chi somministra i vaccini e chi li riceve). Pertanto, sarebbe auspicabile che le autorità dicessero il vero ai cittadini, soprattutto se ad essi si chiede responsabilità sociale.

Su un settimanale online il virologo Federico Perno sosteneva che i vaccini oggi sono "sicuri" e che "*può succedere che in una campagna vaccinale di 10/20 milioni di persone ci possa essere un caso o due di tossicità da vaccino*"[41]. Anche se non è chiaro cosa si intenda qui per "tossicità" (come si vedrà i problemi sono altri), andando a verificare i dati si scopre che effettivamente le dosi di vaccino inoculate nella popolazione italiana in un anno sono un totale di circa 20 milioni (dati AIFA), ma le segnalazioni di eventi avversi a seguito di inoculazione di vaccini nel 2014 sono state 8.182. È vero che le segnalazioni non sempre sono prove certe della relazione causale, ma è anche vero che la cifra è sottostimata perché notoriamente il sistema di segnalazione non è ancora ottimale. Infatti, la farmacovigilanza ad oggi è passiva e molti genitori/utenti non sono informati correttamente sulle modalità di segnalazione, fermo restando che i pediatri hanno l'obbligo per legge (decreto del Ministero della Salute del 12 dicembre 2003, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 36 del 13 febbraio 2004) di segnalare qualunque sospetto evento avverso, ma è possibile che qualcuno tenda a sminuire qualunque reazione accorsa post vaccino, se non altro per tranquillizzare i genitori.

Soltanto per quanto riguarda il vaccino esavalente, i casi di probabile reazione avversa GRAVE riportati dall'AIFA sono di 11 su 100.000 dosi, vale a dire 110 su un milione di dosi. Solo considerando tale cifra (reazioni avverse gravi e immediate), si parla di incidenza di circa cento volte superiore a quanto dichiarato nell'articolo citato. Sul raporto AIFA del 2017 si tornerà in una sezione successiva, al termine di questo capitolo.

Cosa richiedono le normative?

Certamente i vaccini sono tra i prodotti farmaceutici più controllati. Sul Quotidiano- Sanità, a proposito del vaccino antiinfluenale, si legge[42]: "*Anche i vaccini anti-influenzali sono soggetti ad un controllo sia analitico che documentale di ciascun lotto di prodotto che viene immesso sul mercato prima del suo utilizzo. L'Italia, proprio per garantire la massima attenzione al problema ha scelto da tantissimi anni di effettuare questo controllo lotto per lotto prima della immissione del prodotto sul mercato*".

---

40 http://www.farmacista33.it/vaccini-ricciardi-iss-no-a-campagne-di-disinformazione/politica-e-sanita/news--33226.html
41 (http://www.tempi.it/allarme-vaccini-in-italia-ce-il-reale-pericolo-che-scoppino-nuove-epidemie-vogliamo-tornare-indietro-di-100-anni#.WJC0Ks8iyP9)
42 http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?approfondimento_id=6946

Nell'autunno 2015 vi sono state alcune segnalazioni di anziani morti dopo il vaccino per l'influenza. L'ISS, di cui era già commissario Ricciardi, si affrettò a dichiarare che non poteva essere responsabilità del vaccino, perché i vaccini sono sicuri. Bene. Cosa si intende per questo tipo di "sicurezza?" Si intende semplicemente che i vaccini sono BEN PREPARATI, Infatti ecco cosa dichiara l'ISS (sintesi)[43]:

"*Tutti i vaccini ricadono nella categoria dei farmaci immunobiologici e quindi, secondo quanto stabilito dalle normative sia europee che nazionali, perché possano essere commercializzati, devono sottostare a controlli sia da parte dell'azienda che li produce sia da parte dei laboratori di riferimento delle Autorità Regolatorie dei vari Paesi europei. Pertanto anche i vaccini anti-influenzali sono soggetti ad un controllo sia analitico che documentale di ciascun lotto di prodotto che viene immesso sul mercato prima del suo utilizzo. L'Italia, proprio per garantire la massima attenzione al problema ha scelto da tantissimi anni di effettuare questo controllo lotto per lotto prima della immissione del prodotto sul mercato. A controllare i vaccini in Italia è l'Istituto Superiore di Sanità. Tutti i test devono essere conformi a quanto stabilito sia nell'autorizzazione all'immissione in commercio che dalla relativa monografia della Farmacopea Europea*".

"*Il controllo effettuato dall'ISS rappresenta solo l'ultimo di una serie di atti volti a garantire che il prodotto in questione sia della qualità, sicurezza ed efficacia desiderata che di per sé è garantita, in primis, oltre che da appositi studi di sicurezza e di efficacia, da una serie di condizioni richieste alle aziende dalle normative europee alle quali la Ditta produttrice si deve attenere*".

I controlli sulla sicurezza

1. Il vaccino deve essere prodotto in accordo con il processo di produzione autorizzato da parte dell'autorità regolatoria, sia a livello nazionale che europeo (se un prodotto è commercializzato anche nel resto d'Europa). In tale fase, l'Azienda deve presentare una documentazione esaustiva di qualità, sicurezza ed efficacia secondo le normative vigenti. In particolare, come per tutti i farmaci, deve essere predisposto un foglietto illustrativo che tenga conto degli eventuali effetti avversi gravi che si siano presentati nel corso degli studi clinici, e delle relative controindicazioni alla somministrazione dei vaccino stesso in determinati casi.
2. Il processo di produzione deve essere effettuato in una officina farmaceutica che operi secondo le norme di Buona Pratica di Fabbricazione dei medicinali (definite per legge in ambito europeo e valide per tutte le officine farmaceutiche a livello europeo). Tale conformità viene regolarmente accertata mediante un'ispezione effettuata periodicamente da parte dell'autorità regolatoria del paese di produzione.
3. Le officine farmaceutiche devono controllare i lotti di vaccino prodotti nei propri laboratori. È responsabilità assoluta della persona qualificata di una data officina farmaceutica rilasciare

43 http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?approfondimento_id=6946

esclusivamente i lotti di vaccino risultati conformi per tutti i parametri previsti dalla autorizzazione all'immissione in commercio.

L'Istituto Superiore di Sanità, a maggiore garanzia del prodotto, ripete su tutti i lotti di prodotto finito di un vaccino anti-influenzale (cioè sulle siringhe che vengono ad esempio poi acquistate presso le farmacie o distribuite presso gli ospedali) per i quali effettua la procedura di Batch Release, alcuni dei test analitici già eseguiti dalla ditta, per verificare la conformità alle specifiche di alcuni parametri considerati critici quali: 1. Il contenuto di antigene Emoagglutinina (HA) di ciascuno dei 3 ceppi virali presenti nel vaccino per confermare che sia sufficiente a garantire l'immunogenicità del lotto di vaccino anti-influenzale; 2. L'aspetto visivo conforme e privo di particolati visibili. 3. Il contenuto di endotossine batteriche per confermare che sia tale da non rappresentare un rischio di possibile reazione febbrile nel soggetto una volta effettuato il trattamento. Quando uno o più dei 3 ceppi cambia rispetto alla composizione dell'anno precedente, sui primi 5 lotti di principio attivo di ciascuno dei ceppi nuovi viene effettuato inoltre un saggio di purezza, per verificare che il principio attivo che sarà poi usato per la formulazione contenga principalmente le proteine desiderate (HA e NA).

Quindi questo tipo di controlli sono indubbiamente molto rigorosi e possono garantire le NORME DI BUONA FABBRICAZIONE. Se tale buona fabbricazione può coincidere col concetto che i vaccini sono "sicuri", allora si, i vaccini sono certamente sicuri. Bisogna però essere corretti soprattutto nelle comunicazioni al pubblico su tale concetto di sicurezza.

Sicurezza non vuol dire innocuità

Ora, se torniamo ai casi di morti dopo il vaccino per l'influenza, queste reazioni avverse gravissime - dato e non concesso che siano avvenute per effetto del vaccino - possono essersi verificate proprio perché il vaccino era ben preparato ed efficacissimo. Anzi, se un vaccino è ben preparato, in un certo senso "deve" causare una certa reazione infiammatoria e immunitaria, che in alcuni (rarissimi) soggetti anziani può causare impegno vascolare e metabolico tale da causare shock e morte. Queste persone, predisposte e già debilitate, sarebbero forse morte anche per l'influenza, se l'avessero contratta, mentre ora sono verosimilmente morte per la vaccinazione (la morte è avvenuta entro 1-2 giorni dal vaccino e prima stavano apparentemente bene). Chiaro che questa affermazione è fatta a puro titolo di ipotesi (chi scrive non si è documentato sul caso specifico in quanto non è questo il punto), ma si è fatto questo esempio solo per illustrare come una reazione avversa ad un vaccino NON DIPENDE dalla cattiva preparazione o dalla presenza di contaminanti adulterati, ma può dipendere semplicemente dagli antigeni e dagli adiuvanti normalmente presenti nella preparazione. Gli adiuvanti vengono aggiunti nella fiala vaccinale per innescare una piccola "infiammazione locale" nella persona in cui il vaccino viene iniettato, una patologia certo inferiore a quella della infezione naturale, la quale potrebbe essere alquanto pericolosa per anziani debilitati o cardiopatici.

Un altro punto da valutare nel documento dell'ISS sopra riportato riguarda la normativa del punto 1. Si dice testualmente "*l'Azienda deve presentare una documentazione esaustiva di qualità, sicurezza ed efficacia secondo le normative vigenti*". Questo tipo di documentazione pare ovvia per farmaci registrati e per di più a carico del SSN e vale certo per tutti i farmaci. Tuttavia, l'ISS dovrebbe sapere (e in questo caso dichiarare) che i vaccini anti-influenzali NON presentano MAI documentazione di "efficacia" con studi rigorosi come gli altri farmaci. I vaccini vengono immessi sul mercato senza aver effettuato una vera e propria sperimentazione clinica controllata con placebo. Questo aspetto è normalmente ignorato dal pubblico e dai medici ed è spesso trascurato nelle pubblicazioni sull'argomento.

Anche la sicurezza di un vaccino dovrebbe essere valutata mediante studi randomizzati, cosa che normalmente non viene fatta. Ad esempio, nella relazione dell'ISS sugli studi di sicurezza del vaccino antimeningococco B si legge. "*In tutti gli studi considerati gli eventi avversi sono stati analizzati attraverso un processo di imputabilità basato, a giudizio degli investigatori, sulla relazione temporale e la plausibilità biologica. Non sempre sono disponibili, quindi, tutti i dati relativi agli eventi rilevati ma soltanto quelli relativi agli eventi giudicati imputabili al vaccino. Questa procedura, sebbene spesso utilizzata negli studi clinici, è discutibile dal momento che la procedura di randomizzazione dovrebbe assicurare la migliore confrontabilità tra i gruppi in studio, il miglior controllo dei fattori di confondimento e, di conseguenza, la possibilità di definire la relazione di causalità tra trattamento ed effetti osservati sia per gli effetti positivi (efficacia) sia per quelli negativi (rischio)*". [15]

Quando si cita il "foglietto illustrativo" si dice che "*come per tutti i farmaci" il foglietto illustrativo deve tener conto degli "eventuali effetti avversi gravi che si siano presentati nel corso degli studi clinici*". Ora, sempre per ciò che concerne il caso della vaccinazione anti-influenzale, è noto che non viene fatto uno studio clinico su ogni vaccino, semplicemente perché non c'è tempo e perché non sarebbe etico. Qualunque esperto di farmacovigilanza sa che gli effetti avversi gravi, soprattutto se sono rari, vengono di norma alla luce DOPO l'immissione sul mercato e quindi non possono essere riportati sul foglietto illustrativo. Se poi a questo si aggiunge il fatto che il sistema di farmacovigilanza non è ancora al massimo dell'efficienza, tutta la vicenda e soprattutto le veloci rassicurazioni dell'ISS a riguardo della "sicurezza" dei vaccini non può non lasciare perplessi.

La questione va ben approfondita a livello di ricerca. Infatti, anche nel dicembre 2016 vi sono stati tre morti entro 48 ore dalla inoculazione del vaccino anti-influenzale. L'AIFA ha diramato un comunicato segnalando che i tre casi avevano ricevuto dosi dai lotti 142701 e 143301 del vaccino anti-influenzale Fluad® della Novartis e che l'Agenzia ha disposto, a titolo esclusivamente cautelativo, il divieto di utilizzo di tali lotti. Sarebbe importante capire cosa avessero di strano quei lotti. Infatti, se i lotti erano stati verificati e controllati e ricontrollati dall'ISS, si presume che fossero "sicuri". E se erano "sicuri", vuol dire che la morte non fu causata dal lotto ma dal vaccino stesso. Maggiore chiarezza su questo punto sarebbe auspicabile.

Per quanto riguarda la “purezza” dei vaccini, va segnalato un recente lavoro di Gatti e Montanari, i quali avrebbero identificato parecchi metalli pesanti in forme di nanoparticelle nella maggior parte dei vaccini in commercio. Ci si aspetta che tale lavoro venga approfondito, soprattutto per capire se si tratta di dosaggi pericolosi o semplici contaminanti in tracce che sono inevitabili in qualsiasi preparazione di materiali biologici. [84]

Effetti avversi, rari?

Certo, i vaccini commercializzati in Italia sono preparati secondo norme di buona fabbricazione e ciò deve mettere più tranquillità in chi si vaccina, al contrario dei tempi passati in cui c’erano meno controlli. Ma se si parla di effetti avversi, non si può dire che i vaccini siano “sicuri”. Non sono “sicuri” come non lo sono tutti i farmaci, vale a dire che in condizioni particolari di uso (e non solo di sovradosaggio) in taluni soggetti possono provocare reazioni avverse. Purtroppo sull’equivoco sicurezza *versus* innocuità si gioca spesso una disinformazione al pubblico.

Una posizione corretta è espressa da Zanoni e collaboratori:[44] “*Se con la definizione di “vaccino sicuro” intendiamo un prodotto che è totalmente esente da effetti collaterali, allora nessun vaccino è sicuro al 100%. Esattamente come nessuna attività umana è sicura: un certo rischio, per quanto piccolo esiste in tutte le nostre attività*”. Nel sito USA *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) sono riportate casistiche ampie ed accurate di tali eventi avversi, cui si rimanda non essendoci qui spazio di trattazione analitica.[45]

La valutazione continua delle informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e tutte le attività finalizzate ad assicurare un rapporto rischio/beneficio dei farmaci in commercio favorevole per la popolazione rientrano nell’ambito della farmacovigilanza. I dati sulla sicurezza dei farmaci vengono ricavati da differenti fonti: segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, studi, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche, ecc. In particolare, le segnalazioni spontanee di reazioni avverse a farmaci (ADR) vengono raccolte mediante la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), un network esteso su tutto il territorio nazionale che comprende l’AIFA, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, 204 Unità Sanitarie Locali, 112 Ospedali, 38 IRCCS (Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico) e 561 industrie farmaceutiche”. (Dal sito dell’AIFA)[46]

In passato l’uso dei vaccini portò a gravi conseguenze, come nel caso di molte reazioni avverse di certi vaccini attenuati come l’antipolio orale, che fu infatti ritirata, invero con un certo ritardo e lasciando molti soggetti danneggiati (come sta ora avvenendo in Africa dove il vaccino Sabin è ancora usato). Anche l’antipertosse a cellule intere fu sostituita per ridurre la frequenza di reazioni avverse. Come per i farmaci, esistono dei registri di “sospette” reazioni avverse che vengono

---

44http://www.vaccinarsi.org/vantaggi-rischi-vaccinazioni/rischi/rischi-reali-connessi-alle-vaccinazioni.html
45 https://vaers.hhs.gov/index
46 http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-sicurezza-dei-farmaci 28.01.2017

aggiornati in tempo reale e testimoniano che i vaccini sono tra i farmaci con maggior numero di segnalazioni, circa al pari dei farmaci antitumorali. Nel 2015 vi sono state 7.892 segnalazioni di reazioni avverse ai vaccini, di cui 6.277 nei primi due anni di vita. È vero che la cultura delle segnalazioni sta iniziando a diffondersi negli operatori sanitari e che alcune Regioni stanno perfezionando i sistemi di raccolta e trasmissione dei casi, ma pure l'AIFA sostiene che molti casi sfuggono in quanto non vengono segnalati, soprattutto dai pediatri di libera scelta e dai medici di medicina generale.[47]

Possibili effetti a lungo termine?

Che ci sia un rischio piccolo, ma non trascurabile, di reazioni avverse è quindi indubbio. Ma esiste un altro problema di difficile soluzione che dovrebbe far riflettere: le reazioni avverse che vengono segnalate come possibilmente dovute alla vaccinazione sono solo quelle delle malattie acute che seguono la vaccinazione stessa in un lasso di tempo relativamente breve (ore o giorni), mentre è altamente probabile che passino inosservate le reazioni avverse nella forma di malattie croniche. Ad esempio, è stato accertato solo recentemente che un vaccino anti-influenzale molto diffuso ai tempi della (presunta e propagandata) epidemia di influenza suina (Pandemrix) ha causato un aumento significativo di casi di diabete di tipo 1[85]. Questo non fu possibile vederlo al momento della vaccinazione, ma è stato scoperto dopo anni riguardando indietro le casistiche.

Va precisato che un precedente lavoro di meta-analisi sulla rivista "Diabetologia" non aveva trovato associazione tra vaccinazioni e comparsa di diabete tipo 1 nell'infanzia [86]. Tuttavia è anche vero che gli studi caso-controllo possono escludere che vi sia una associazione statisticamente significativa, ma non possono escludere che possono esistere dei casi rari di reazioni avverse. La meta-analisi in realtà dice che non trova un'associazione tra gli 11 vaccini indagati e l'insorgenza di diabete di tipo 1, non che la esclude: si tratta di una sottile differenza, ma sostanzialmente importante. Per potere escludere la possibilità che rarissimamente ci possa essere questa associazione, ci vorrebbe uno studio clinico randomizzato su un numero elevatissimo di soggetti, dato che l'insorgenza di diabete dopo la vaccinazione è comunque rara e ci possono essere molti fattori confondenti.

Plausibilità di reazioni iper-infiammatorie, anche croniche

È chiaro che le reazioni al vaccino sono di solito delle forme di eccesso di attivazione del sistema immunitario e dell'infiammazione locale e sistemica. Questo per il semplice motivo che il vaccino ha componenti specifiche (antigeni) e componenti aspecifiche (adiuvanti) fatte apposta per attivare tali reazioni, certo ad una intensità generalmente inferiore alla malattia naturale. Le componenti specifiche possono innescare un'immunità contro gli antigeni microbici, ma anche una auto-

47 http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015__AIFA.pdf

immunità nel caso esista un mimetismo molecolare (somiglianza) tra sequenze proteiche dell'antigene e sequenze proteiche di componenti dell'organismo o recettori HLA[87-90]. Le componenti aspecifiche (adiuvanti) sono fatte per aumentare l'efficacia dell'immunizzazione, ma inevitabilmente aumentano anche altri processi infiammatori se presenti nel soggetto che riceve il vaccino. Infatti le componenti informative delle reazioni infiammatorie (particolarmente le citochine) si diffondono nell'organismo e vanno a stimolare altri processi reattivi preesistenti innescati da qualsiasi altro fattore patogeno acuto o cronico.

Le malattie indotte da iperimmunizzazione conseguente alla somministrazione di vaccini sono dovute a sensibilità a uno dei componenti del vaccino ed esacerbazione di sintomi atopici o vasculiti preesistenti [91]. Secondo gli autori, non si tratta tanto di allergie quanto di reazioni "pseudoallergiche", con sintomi simili ma a diversa patogenesi. Questo tipo di reazioni è molto frequente con il BCG, per questo ora tale vaccino è ora riservato a persone a rischio di esposizione a Mycobacterium tuberculosis. L'allergia alle uova può causare reazioni al vaccino contro il tetano, l'orticaria è frequente dopo la vaccinazione contro l'epatite, il granuloma da alluminio si presenta dopo i vaccini che lo contengono, soprattutto nei bambini piccoli, e la vasculite dopo la vaccinazione contro l'influenza. La vasculite è una complicazione rara ma molto grave della vaccinazione per l'influenza e per questo si raccomanda che la vaccinazione non venga ripetuta per pazienti che presentano tale sindrome con anticorpi anti-citoplasma di neutrofili (ANCA)[92].

Reazioni da iperimmunizzazione per la ripetizione "indiscriminata" di dosi di vaccini contro il tetano sono state descritte anche nella popolazione intaliana, in cui la prevalenza di un eccesso di anticorpi (> 5 IU/ml) è stata descritta nel 17% dei soggetti studiati[93]. Per evitare il rischio di iperimmunizzazione e i relativi rischi in soggetti che non conoscono lo stato di immunità preesistente (esempio i rifugiati) si consiglia di effettuare un test di laboratorio per determinare il titolo anticorpale ed evitare la vaccinazione se il titolo è già sufficiente [94].

La sindrome detta "complex regional pain syndrome type I (CRPS I) è caratterizzata da dolore, sensibilità anomala (allodinia), gonfiore, limitazioni di movimento, instabilità vasomotoria, stanchezza e stress emotivo. Di solito è provocata da lesioni, interventi chirurgici o semplicemente iniezioni. Ci sono diversi dati di letteratura di CRPS comparsi dopo la vaccinazione rosolia ed epatite B, DPT [95]. Gli autori del lavoro citato hanno sostenuto che gli stress emotivi prima della vaccinazione possono concorrere a causare questa sindrome. Nella valutazione e il consenso informato sarebbe quindi necessario raccogliere accuratamente l'anamnesi della persona e se si rilevasse un forte stress emotivo sarebbe da valutare un eventuale rinvio della vaccinazione.

È chiaro che un vaccino funziona tanto meglio quanto più attiva il sistema immunitario. Il problema qui è chiaro: gli adiuvanti non attivano solo l'immunità verso la malattia, ma attivano praticamente QUALSIASI PROCESSO IMMUNITARIO E INFIAMMATORIO esistente nel corpo. Esistono molte malattie croniche, invero la maggior parte, in cui l'infiammazione è meccanismo chiave:

arteriosclerosi, sclerosi multipla, malattie reumatiche, broncopneumopatie, encefalopatie di vario tipo con varie cause infettive, tossiche, alimentari o autoimmuni per pregresse malattie anche lontane nel tempo. In tutti questi casi, iniettare un adiuvante, soprattutto per via parenterale (la via orale di solito è tollerogenica), equivale ad aumentare la probabilità che la malattia si riaccenda (se in quel momento è in fase di remissione) o peggiori (se è già attiva).

Si badi bene: questa è un'ipotesi di lavoro con una sua plausibilità biologica, ma non indica che necessariamente ciò si verifichi. Vi sono infatti nell'organismo tanti sistemi di controllo e compensazione agli stress biologici. È necessaria molta più ricerca in questo campo per individuare i soggetti a rischio di malattie croniche a seguito di introduzione di vaccini. Allora, anziché ripetere solo che i vaccini sono "sicuri", sarebbe utile spiegare che il rischio di reazioni gravi c'è ed è certamente piccolo (altrimenti il fenomeno emergerebbe in modo evidente e subito), ma non è realmente facile accertarlo per ogni tipo di vaccino, specie anticipatamente.

Il fatto stesso che il vaccino iniettato localmente produca (per azione sinergica dell'antigene e degli adiuvanti) una risposta febbrile dimostra, senza bisogno di analisi, che è avvenuta una risposta SISTEMICA. Le risposte sistemiche all'infiammazione locale comportano certamente la produzione di citochine da parte delle cellule epiteliali, mesenchimali e nervose: le classiche citochine come IL-1, IL-6, TNF, IL-8 e via dicendo. Tali citochine sono dei "messaggeri" che attraverso la linfa e poi il sangue raggiungono tutto l'organismo, compreso il sistema nervoso (dove ovviamente trovano il centro termoregolatore ma anche ipotalamo, ipofisi e locus coeruleus, centri del sistema di risposta allo stress). Se le citochine incontrano dei processi infettivi o infiammatori in atto, è inevitabile che partecipino alla loro dinamica, a prescindere dalla vaccinazione attuata. Infatti le citochine sono sostanze endogene che non riconoscono lo specifico bersaglio. Questo è l'"ABC" della patologia generale. A ciò si aggiunga, per sostenere la plausibilità delle preoccupazioni, soprattutto là dove lo stimolo sia ripetuto, che nell'attuale nosologia presente nelle società "ricche", la stragrande parte delle malattie sono di tipo cronico non trasmissibile ed in esse gioca un ruolo fondamentale l'infiammazione stessa. Stanti così le cose, sarebbe miope continuare a concentrare l'attenzione e le risorse sul mezzo delle vaccinazioni quando le patologie più frequenti potrebbero (si ribadisce: potrebbero plausibilmente) riconoscere come contributo sostanziale anche l'input ricevuto da continue e ripetute sollecitazioni infiammatorie provenienti dai vaccini sistematicamente somministrati alla totalità della popolazione.

Anche se il "target" delle vaccinazioni è prevalentemente l'età infantile, ciò non significa che le conseguenze in termini di piccole modifiche epigenetiche dei sistemi di risposta allo stress non possano verificarsi anche a distanza di anni. È ben noto, da esperimenti su animali, che esperienze stressanti nelle prime età della vita e persino prima della nascita - sia in termini di stress psicologico come allontanamento dalla madre, sia di stress fisico come la somministrazione di endotossine batteriche - possono ripercuotersi in disordini del sistema immunitario nell'adulto.

L'asse neuroimmunoendocrino di risposta allo stress agisce come un sistema integrato e di lunga "memoria".

Chi scrive giudicava totalmente assurde le affermazioni di chi paventava effetti mutageni e cancerogeni delle vaccinazioni, e le giudica ancora esagerate. Tuttavia, le recenti scoperte dell'epigenetica (modificazione delle basi del DNA o degli istoni senza modifica della sequenza nucleotidica) che ha dimostrato come anche piccole dosi di sostanze inquinanti possono agire a tale livello - e tali modifiche essere mantenute per molto tempo o persino essere trasmesse alle cellule figlie - dovrebbero quanto meno far rivedere le teorie correnti secondo le quali se i sintomi (es, febbre, convulsioni) reversibilizzano non si avranno altre conseguenze. In ogni caso, queste preoccupazioni derivanti da precise nozioni di patologia generale dovrebbero trasformarsi in ipotesi di lavoro e di ricerca molto più attive di quanto sia attualmente dato di osservare.

Ribadiamo ancora una volta: in questo capitolo si parla di POSSIBILI effetti avversi e complicazioni croniche indotte da alcuni vaccini e di PLAUSIBILITA' delle preoccupazioni in tal senso. Ciò NON significa cha si voglia allarmare la popolazione e indurre a scelte in contrasto con la vaccinazione e con le evidenze di efficacia. Lo scopo per cui si segnala tale plausibilità di un rischio è duplice:

1) Contrastare la "faciloneria" di chi afferma che i vaccini sono "sicuri" tout-court e di chi sostiene che un effetto avverso sia impossibile solo perché è raro e sfugge alle statistiche.
2) Tenere alto il livello di consapevolezza nei medici (cui si rivolge questo scritto) affinché possano ipotizzare possibili casi di effetti avversi e collegarli ai vaccini, almeno come ipotesi. Questo è importante perché non si deve mai abbandonare il principio di precauzione: meglio segnalare un caso falso positivo in più piuttosto che trascurare un vero positivo.

Vaccini e aterosclerosi

Cardiopatia ischemica e malattie cerebrovascolari, in gran parte a causa di aterosclerosi e aterotrombosi, sono le principali cause di morte in tutti i continenti eccetto l'Africa, dove le malattie infettive sono ancora la prima causa. Nonostante notevoli miglioramenti nella prevenzione dei fattori di rischio tradizionali, due terzi degli eventi cardiovascolari non possono essere evitati con terapie farmacologiche disponibili, e almeno il 10% degli eventi coronarici si verificano in individui sani, in assenza dei principali fattori di rischio per malattie cardiovascolari. Pertanto, la medicina deve affrontare la sfida di individuare nuove e più efficaci strategie per prevenire e curare queste malattie in una percentuale maggiore della popolazione. Recenti evidenze sperimentali stanno fornendo prove sempre più convincenti che gli squilibri del sistema immunitario sono coinvolti in questo tipo di patologie così frequenti [96].

Tutti sanno che le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono particelle complesse composte di colesterolo libero ed esterificato, trigliceridi, fosfolipidi e una singola copia di apolipoproteina B-100 (apoB100). Anche se la sua funzione fisiologica è di portare colesterolo a tutte le cellule del corpo, le LDL possono finire nello spazio subendoteliale delle arterie e avviare un processo patologico

che culmina nella formazione della placca aterosclerotica. Una volta intrappolato nell'intima, particelle LDL subiscono numerose variazioni, innescando reazioni pro-infiammatorie pilotate dai cellule dell'immunità innata e adattativa e dalle piastrine. Le LDL modificate della placca si possono comportare da antigeni, attivare le cellule T e il rilascio di citochine che sono eventi chiave per l'aterogenesi [97,98]. Altrettanto possono fare le cosiddette “heat-shock proteins” (HSP) che sono considerate dei segnali di “stress” cellulare dovuto a vari fattori chimici e fisici [99]. In tal senso, l’aterosclerosi potrebbe essere assimilata ad una malattia autoimmune [100,101].

Anche se la placca in evoluzione è dominata dalla presenza di T helper 1 (Th1), cellule in grado di produrre citochine pro-infiammatorie come l'interferone-γ (IFN-γ), si possono trovare anche cellule T regolatorie e protettive (Treg). Sulla base di studi su animali da esperimento, alcuni autori si sono spinti a ipotizzare che una vaccinazione CONTRO le cellule T (cioè volta a sopprimere la loro attività) potrebbe modulare le cellule, spostando l’equilibrio verso risposte anti-infiammatorie [96,102,103]. D’altra parte l’immunizzazione con un peptide derivato dalla proteina umana HSP60, con aggiunta di adiuvante incompleto di Freund, promuove lo sviluppo dell’aterosclerosi in animali con dieta ricca di colesterolo LDL [104].

Chiaramente tali considerazoni patogenetiche e ipotesi terapeutiche devono essere verificate con adeguati studi clinici. Se è vero che nella progressione dell’aterosclerosi sono probabilmente implicati anche agenti microbici (es. virus dell’influenza, *Chlamidie*, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis*), l’effetto delle vaccinazini e degli antibiotici su tale progressione è incerto [105]. L’incertezza potrebbe derivare dal fatto che la vaccinazione protegge dalla malattia infettiva ma è essa stessa un fattore pro-infiammatorio. Il prospettarsi di vaccini contro le malattie non infettive sta sollevando notevoli preoccupazioni per molte ragioni che non vi è qui lo spazio di analizzare [106].

I numeri delle segnalazioni di reazioni avverse

In generale, le reazioni avverse gravi ai vaccini sono fenomeni rari, mentre molto più frequenti sono le segnalazioni di casi meno gravi. Nel 2015 è stato pubblicato dall’AIFA (Agenzia Italiana per il Farmaco) un rapporto sulle reazioni avverse ai vaccini nel 2013[48]. Si legge: “*Le reazioni avverse segnalate attraverso i sistemi di vigilanza passiva, rappresentano dei sospetti e non la certezza di una relazione causale tra prodotto (vaccino) somministrato e reazione. Infatti alcuni eventi possono essere interpretati come reazioni avverse perché si manifestano in coincidenza temporale con la vaccinazione. Dalle analisi delle segnalazioni spontanee non è possibile calcolare l’incidenza delle reazioni*”. La prima parte del discorso richiamante alla cautela è corretta, il finale però lascia un po’ a desiderare: se non è possibile calcolare l’incidenza, allora a cosa serve tale rapporto? Comunque sia, i dati sono interessanti: le segnalazioni di sospette reazioni avverse da vaccino nel

48 http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/RapportoVaccini2013_0.pdf

2013 sono state 3.727, mentre nel 2012 erano state 2.555.[49] In relazione all'età, circa il 78% delle segnalazioni (2.915) ha riguardato i bambini fino a 11 anni, il 5% gli adolescenti (177), l'11% gli adulti (406) e il 6% i soggetti ultrasessantacinquenni (229). Oltre metà delle segnalazioni del 2013 ha riguardato i vaccini batterici; il tasso di segnalazione osservato è di 11,7 per 100.000 dosi per i vaccini virali, 49,1 per i vaccini batterici, 78,9 per i vaccini batterici e virali in associazione. Tassi di segnalazione elevati sono stati riscontrati per i vaccini varicellosi (165,8 per 100.000 dosi) e per i vaccini della diarrea da rotavirus (123,7 per 100.000 dosi). La maggior frequenza di segnalazione tra i vaccini batterici ha riguardato i vaccini pneumococcici (72.5 per 100.000), seguiti dai vaccini meningococcici (40.9 per 100.000) e dai vaccini tetanici (21.3 per 100.000). Per quanto riguarda i vaccini virali la maggior parte delle segnalazioni ha riguardato i vaccini contro morbillo, parotite e rosolia (MPR) o morbillo, parotite, rosolia e varicella (MPRV) (90.5 per 100.000), i vaccini varicellosi (165.8 per 100.000), i vaccini anti-influenzali (1.8 per 100.000) e i vaccini contro il papillomavirus (30.0 per 100.000). Le reazioni veramente gravi segnalate sono state 433 e quelle che hanno causato la morte 8. Le segnalazioni di reazioni insorte dopo somministrazione di vaccino esavalente nel 2013 sono state 1.343 con un tasso di segnalazione pari a 90 per 100.000 dosi vendute e, tra queste, le reazioni gravi sono state 141 (10,5%).

È importante precisare che le reazioni con esito mortale hanno riguardato persone anziane per lo più affette da pluripatologie. Quanto al tipo di reazioni segnalate, in ordine di frequenza si riportano: Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, Disturbi psichiatrici, Patologie del sistema nervoso, Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, Patologie gastrointestinali, Disturbi del metabolismo e della nutrizione, Patologie vascolari e molte altre. Le prime dieci reazioni segnalate in ordine di frequenza sono state piressia (n. 687), iperpiressia (n. 170), agitazione (n. 126), pianto (n. 121), sonnolenza (n. 113), irritabilità (n. 108), irrequietezza (n. 105), gonfiore in sede di vaccinazione (n. 74) e reazione locale (n. 60). Le reazioni gravi più numerose riguardano le SOC "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" (n. 80) ed in particolare, piressia (n. 35), iperpiressia (n. 35) e pianto (n. 8). Che si tratti di reazioni immediate pare chiaro, vale a dire che la segnalazione di una reazione avversa avviene nelle prime ore o al massimo nei primi giorni dopo la vaccinazione. Non è dato sapere se siano segnalate anche reazioni possibili o probabili come induzione di atopia, malattie autoimmunitarie, diabete o altre malattie croniche. Anche per le vaccinazioni anti Epatite A e B le reazioni segnalate con maggior frequenza sono state: piressia, cefalea, astenia, iperpiressia, orticaria, dolore in sede di iniezione e nausea".

I dati del CDC americano portano frequenze di reazioni avverse piuttosto elevate[50], come si vede dalla seguente tabella

---

49 Come riportato sopra, nel 2016 è stato pubblicato un rapporto su tutti i farmaci, in cui si consideravano brevemente anche i vaccini. Nle 2015 le segnalazioni di reazioni avverse ai vaccini sono state 7892.
50 https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00046738.htm#00001895.htm

Adverse events occurring within 48 hours after vaccination with diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine (DTP)

Event	Frequency of event
Local reaction	
- Pain	1 per 2 doses
- Swelling	2 per 5 doses
- Redness	1 per 3 doses
Systemic reaction	
- Fever >=100.4° F (>=38° C)	1 per 2 doses
- Fretfulness	1 per 2 doses
- Drowsiness	1 per 3 doses
- Anorexia	1 per 5 doses
- Vomiting	1 per 15 doses
- Persistent, inconsolable crying (for >=3 hrs)	1 per 100 doses
- Fever >=105 F (>=40.5° C)	1 per 330 doses
- Collapse (hypotonic-hyporesponsive episode)	1 per 1,750 doses
- Convulsions (with or without fever)	1 per 1,750 doses

Se si pensa che un bambino può ricevere anche 20 dosi di vaccini nei primi 5 anni, è evidente che le reazioni avverse sono 20 volte più frequenti di quanto indicato in tabella. Ovviamente si può aprire la discussione su cosa si intenda per reazione grave o meno, ma questo è argomento alquanto opinabile, in cui entrano valutazioni su cosa sia "normale" e che va valutato dal medico assieme al paziente, volta per volta. Si potrebbe anche aggiungere che è un po' difficile dire se le convulsioni sono una reazione grave o meno grave alla vaccinazione, in quanto interessano un bambino che non sa esprimere le proprie sensazioni, eppure nella guida alle controindicazioni ai vaccini[51] esse NON sono considerate controindicazioni alla vaccinazione esavalente: "*convulsioni entro 3 giorni da una somministrazione precedente di esavalente; disturbi neurologici stabilizzati (es. convulsioni ben controllate, paralisi cerebrale, ritardo dello sviluppo); episodio di ipotonia-iporesponsività nelle 48 ore successive la somministrazione di una precedente dose di esavalente; pianto persistente e incontrollato per più di 3 ore dopo una precedente somministrazione di esavalente*".

Morbillo-parotite-rosolia

Una rassegna sistematica della letteratura ha trovato che il vaccino più pericoloso da questo punto di vista è il MPR [107] per il quale esiste una forte associazione con le convulsioni febbrili; il vaccino contro la varicella è stato associato a complicanze in soggetti immunodeficienti; vi è una moderata evidenza che i vaccini rotavirus siano associati con intussuscezione. C'è una forte evidenza che il vaccino MPR non sia associato con l'autismo. Purtroppo, come segnalano gli autori [107], gli studi raramente si occupano di identificare i fattori di rischio per eventi avversi.

51 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1947_allegato.pdf

Naturalmente, la questione dei danni neurologici successivi a inoculazione del vaccino MPR non è limitata al caso dell'autismo. Tra la fine degli anni '80 e l'inizio degli anni '90, sul British Medical Journal e sul Lancet, vengono descritti dei casi di meningite dopo vaccinazione MPR col vaccino TRIVIRIX, poi rinominato PLUSERIX e con tale marchio commercializzato anche nel Regno Unito e in Giappone [108] con anche isolamento del virus del morbillo vaccinico [109]. Le autorità britanniche decisero di non procedere in alcun modo, continuando a permettere l'utilizzo di quel vaccino. E non è tutto. Nel 1989 un secondo vaccino contenente il ceppo Urabe fu approvato con il nome di Immravax nel Regno Unito, senza alcun cenno ufficiale o preoccupazione circa il possibile insorgere di meningite post-vaccinica. Solo nel 1992, dopo molti report di bambini colpiti da meningite e nel corso di una campagna di stampa accusatoria nei confronti del governo britannico, Pluserix e Immravax saranno definitivamente sospesi e sostituiti da un nuovo vaccino. Si arriva così al 1994, anno in cui Rutter pubblica una revisione sulle possibili cause dell'autismo, suggerendo che non può essere escluso un legame con le vaccinazioni [110]. Nel 1995 un aumento notevole di casi di autismo in Giappone a seguito della inoculazione del vaccino MPR [111] ne portò al ritiro su tutto il territorio nazionale e addirittura vennero sospesi tutti i programmi nazionali di vaccinazione con MPR. Tra il 1995 e il 1997 due lavori, uno danese e l'altro israeliano, segnalarono un possibile collegamento tra la vaccinazione MPR e la comparsa di disturbi neurologici gravi, come atassia [112]. Nel 1998 la prestigiosa rivista americana Pediatrics pubblica un articolo relativo al registro USA del programma di indennizzo dei danni da vaccino (US National Vaccine Injury Compensation Program), dove vengono descritti danni neurologici permanenti e decessi successivi alla vaccinazione MPR [113]. Gli autori identificarono nei registri di morte dal 1970 al 1993, negli USA, 48 casi di reazioni gravissime (8 morti e gli altri grave regressione mentale, convulsioni croniche, deficit motori) in bambini tra i 10 e i 49 mesi che avevano appena ricevuto il vaccino anti-morbillo monovalente o in combinazione con altri (nessun caso per pertosse o rosolia monovalenti). Secondo gli autori questo cluster non poteva essere dovuto al caso e suggerisce che "a causal relationship between measles vaccine and encephalopathy may exist as a rare complication of measles immunization". Quindi: la possibilità c'è, ma è rara.

Lo stesso gruppo danese che aveva precedentemente pubblicato nel 1995 la possibile correlazione tra vaccino MPR e atassia, ora conferma che alcuni di quei bambini erano stati danneggiati dal vaccino, sviluppando grave atassia nei movimenti [114]. La frequenza era di 8 casi su 100.000 dosi, che venne giudicata "superiore a quanto noto finora". Nella maggior parte dei casi i disturbi erano transitori ma in un terzo dei casi i bambini manifestavano i sintomi per più di due settimane ed alcuni in modo irreversibile. Importante quindi è segnalare il neurotropismo del virus attenuato del morbillo, non solo quindi il rischio di autismo.

Sinergismi patogeni

Il vaccino difterite-tetano-pertosse a cellule intere (DTP) è stato valutato per i suoi effetti aspecifici, vale a dire quelli non compresi nella previsione di una riduzione delle malattie specifiche per le

quali viene somministrato. In Paesi ad alta mortalità (Africa e Asia), questo vaccino ha avuto effetti negativi sulla sopravvivenza, in contrasto con gli effetti benefici di BCG e Morbillo. Questo modello è stato ripetuto in altri sei studi disponibili e il tasso di mortalità femminile-maschile è risultato aumentato dopo DTP in tutti i nove studi, a sfavore delle bambine. L'aumento della mortalità femminile è stato trovato solo tra i bambini che avevano ricevuto il vaccino DTP dopo aver ricevuto il vaccino contro il morbillo. Gli autori hanno ridotto l'esposizione al DTP nei soggetti appena vaccinati per il morbillo e la mortalità infantile si è ridotta. In conclusione, queste osservazioni sono incompatibili con una veduta per cui l'unico effetto del DTP sarebbe la protezione dalle malattie e sottolineano come vaccinazioni multiple possono "sinergizzare" in senso negativo[115].

Un'altra interessante ricerca, pubblicata nel febbraio 2017, riguarda uno studio osservazionale condotto dal 1978 al 1983 su bambini che sono stati sottoposti a vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse (DTP) e anti-poliomielite orale (OPV) [116]. I bambini facevano parte di una popolazione urbana dello stato africano Guinea-Bissau, dove erano stati introdotti questi vaccini, nell'ambito dell'Expanded Program on Immunization deciso dall'OMS. Gli autori hanno raccolto dati relativi alla mortalità dei bambini vaccinati e non vaccinati, al di sotto dei cinque anni, e li hanno messi a confronto. I bambini oggetto dello studio non presentavano difficoltà di natura socio-economica di una particolare rilevanza e neppure problemi legati alla malnutrizione. Tutti i bambini sia i vaccinati con DTP sia i bambini non vaccinati appartenevano alla medesima coorte di bambini nati nella regione di Bandim e partecipavano al suddetto programma di controllo sanitario. L'esclusione dal programma di vaccinazione era basato esclusivamente sull'età, in quanto il vaccino era somministrato solo ai bambini di età compresa tra i tre e i cinque mesi. Alla fine, confrontando i due gruppi di bambini vaccinati con DTP e bambini non vaccinati, la mortalità del primo gruppo era cinque volte superiore rispetto al gruppo dei non vaccinati. Nella ricerca si forniscono tabelle e dati relativi. Gli autori dello studio concludono: "*Sfortunatamente il vaccino DTP è il vaccino più ampiamente usato e la proporzione di chi riceve questo vaccino è considerato un indicatore della riuscita dei programmi di vaccinazione delle varie nazioni. Deve preoccupare il fatto che l'impatto delle vaccinazioni sul livello di salute e il tasso di mortalità non siano stati studiati con esperimenti randomizzati. Tutte le prove scientifiche, al momento disponibili suggeriscono che il vaccino DTP può uccidere più bambini di quanti ne potrebbe salvare evitando di farli ammalare di tetano, difterite o pertosse. In parole povere, il vaccino protegge i bambini dalle malattie coperte dal vaccino ma, al contempo, li rende più suscettibili ad ammalarsi di malattie infettive diverse e non correlate*".

È curioso il fatto che lo stesso gruppo di ricerca ha mostrato, in una separata analisi, come la vaccinazione MPR induce un calo della mortalità (sempre in riferimento ad una situazione di un Paese povero), per lo più di tipo aspecifico, vale a dire non correlato al calo del morbillo [117]. A prescindere dal fatto che il fenomeno non è spiegabile, questo lavoro pubblicato dal BMJ suggerisce fortemente che gli autori non sono pregiudizialmente contrari alle vaccinazioni, come potrebbe forse far pensare il lavoro sul DTP sopra citato!

Che un vaccino a base di alluminio come adiuvante possa causare neurotossicità è possibile, anzi probabile [118,119]. L'alluminio è il metallo più comune e ampiamente distribuito nel nostro ambiente, essendo ampiamente utilizzato per applicazioni industriali e prodotti di consumo, come le pentole da cucina. Ovviamente, un conto è la assunzione per via orale, un conto l'iniezione per via intramuscolare profonda. Tale metallo è considerato da tempo come una neurotossina ed è stato dimostrato un legame tra l'esposizione e lo sviluppo di malattie neurodegenerative, tra cui la sclerosi laterale amiotrofica, la malattia di Alzheimer, la demenza, la sindrome della guerra del Golfo e il Parkinsonismo [120]. Nel caso della sindrome da guerra del Golfo, l'alluminio derivava dalla iniezione di molti vaccini nei soldati americani [121,122].

Alcuni vaccini contengono parecchio alluminio. Ad esempio per il vaccino esavalente Infanrix, nel "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto – (Fonte: A.I.FA.)"[52] contiene Tossoide difterico,Tossoide tetanico, Tossoide pertossico, Emoagglutinina filamentosa, Pertactina, ciascuno dei quali adsorbito su 0,5 mg di alluminio (sotto forma di alluminio idrossido), più Antigene dell'epatite B e Polisaccaride dell'Haemophilus influenzae tipo b, ciascuno dei quali adsorbito su 0,32 mg di alluminio. In totale fa più di 3 mg di alluminio. Visto che il peso atomico del metallo è 27, si può calcolare che ogni iniezione comporta la somministrazione di circa 10^{20} molecole (cento miliardi di miliardi). Ogni vaccinazione è raccomandata in due o tre dosi. Dove vada a finire l'alluminio iniettato non è dato sapere. Tanto è vero che si legge: "05.2 Proprietà farmacocinetiche. La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini."

Le preoccupazioni per la sicurezza dell'alluminio sono emerse a seguito del riconoscimento della sua persistenza biologica inaspettatamente di lunga durata all'interno delle cellule del sistema immunitario e nervoso [123]. È vero che le dosi di alluminio sono molto piccole, ma in varie formulazioni non sono inesistenti. Sulla rivista Toxicology nel primo numero del 2017 è stato riportato un lavoro sperimentale eseguito su topi di laboratorio, in cui i ricercatori hanno documentato neurotossicità causata da dosi minime di alluminio idrossido (Alhydrogel®), l'adiuvante principale usato per i vaccini umani e animali, costituito da nanoparticelle che spontaneamente agglomerano [124].

Sono state descritte in alcuni individui le relazioni di sindrome da stanchezza cronica, disfunzioni cognitive, mialgia, disautonomia e caratteristiche autoimmuni / infiammatorie temporalmente legati alle somministrazioni di un vaccino. Lo studio è stato volto a valutare la funzione del cervello del topo di laboratorio e la concentrazione di alluminio 180 giorni dopo l'iniezione di varie dosi di Alhydrogel® (200, 400 e 800 µg alluminio / kg di peso corporeo). Sono state valutate le performance cognitive e motorie con 8 test convalidati, l'attivazione della microglia e il livello di alluminio accumulato. La cosa strana è che è stato osservato un insolito effetto neuro-tossicologico limitato alla dose più bassa di Alhydrogel®. I livelli cerebrali e l'attivazione della microglia sono stati selettivamente aumentati negli animali esposti alla dose più bassa. Secondo gli autori, questo

[52] http://www.torrinomedica.it/farmaci/schedetecniche/Infanrix_Hexa.asp

paradosso si spiega perché le dosi più basse contenevano delle sospensioni di nanoparticelle molto piccole (tali da attivare la fagocitosi e l'infiammazione), mentre quelle più alte contenevano aggregati grossolani. Gli autori concludono dicendo che in ogni caso l'opinione che la neurotossicità dell'adiuvante dipenda dalla dose appare troppo semplicistica.

Ancora sulla sorveglianza

Jefferson e Demicheli sostengono che la valutazione della minaccia rappresentata dalla malattia a cui è destinato il vaccino, dovrebbe basarsi sulla sorveglianza della salute pubblica, ma, purtroppo, la sorveglianza spesso si è rivelata di bassa qualità e mancano dati affidabili sulle malattie oggetto di un nuovo vaccino [49]. Gli autori sostengono che, poiché la maggior parte dei rapporti dettagliati per gli studi clinici di vaccini non sono disponibili, e non sono stati verificati in modo indipendente, non possiamo essere certi dei profili di sicurezza dei vaccini.

È stato riportato nel 2012 che anche in Inghilterra il sistema di sorveglianza di reazioni avverse ai farmaci (compresi i vaccini) è molto inefficiente, nel senso che si stima segnali solo il 5% degli episodi che si verificano [125] Pur tenendo conto di questo problema, lo studio inglese riporta che tra il 2000 e il 2009 sono state effettuate 222.755 segnalazioni. Tra le 22.102 segnalazioni pediatriche, il 66% era dovuto ai vaccini con in testa il vaccino per il Meningococco C. Le infermiere hanno segnalato più casi dei medici.

Certo, i rischi devono essere bilanciati dai benefici (e viceversa) ed è proprio in questo campo che si rivelano alcune incertezze che possono giustificare opinioni diverse. In una rassegna Cochrane sul vaccino MPR[38], come effetti avversi è documentato un forte aumento del rischio di meningite asettica (da 10 a 20 volte circa secondo il ceppo usato), un aumento di rischio di convulsioni febbrili (da 1 a 5 volte secondo l'età) e un aumento di rischio di porpora trombocitopenica entro sei settimane dopo la vaccinazione MPR (circa 6 volte). L'associazione con autismo, asma, leucemia, febbre da fieno, diabete di tipo 1, disturbi dell'andatura, malattia di Crohn, malattie demielinizzanti, batteriche o infezioni virali è stata definita "improbabile". Le conclusioni degli autori sono che sia il "design" che la comunicazione dei risultati di sicurezza degli studi sul vaccino MPR sono "in gran parte inadeguati" [38].

Senza nulla togliere al lodevole impegno delle ricercatrici e dei ricercatori dell'ISS, non risulta che le risorse destinate a questo tipo di approfondimenti sulla sicurezza e di documentazione siano paragonabili all'impegno finanziario e propagandistico profuso dal Ministero e dalle Regioni nel diffondere i vaccini. Probabilmente, se la popolazione (e i medici "scettici") fossero maggiormente informati su questo impegno delle autorità sanitarie (le uniche che sono credibili in un campo dove "girano" milioni di euro o di dollari), vi sarebbe più spazio per una scelta responsabile di vaccinazione consapevole del rischio e meno spazio per le polemiche. In assenza di tali dati (ed è questo il caso dell'Italia), non ha molto senso considerare i medici che esprimono preoccupazioni -

che abbiamo visto nascono dalla mancanza di evidenze certe - come gli unici “cretini” o i responsabili della confusione che regna tra la popolazione.

Autoimmunità

I vaccini sono stati sospettati di giocare un ruolo nell'indurre malattie autoimmuni (AID) da lungo tempo [126]. Tuttavia, a parte alcuni ceppi di vaccini specifici e le complicazioni (come il vaccino contro l'influenza suina e la sindrome di Guillain Barré nel 1976, la trombocitopenia e il vaccino contro il morbillo-parotite-rosolia), fino ad anni recenti non è stato stabilito questo ruolo in modo certo[88]. Nonostante ciò, sono stati riportati molti casi isolati o serie di casi di artrite, vasculite e sintomi del sistema nervoso centrale o periferico dopo la vaccinazione. Questi casi tendono ad essere rari ma il problema è che di solito solo i risultati a breve termine sono descritti in modo tale che sia facile stabilire una relazione causale con la vaccinazione.

È noto che adiuvanti e vaccini possono indurre, seppure raramente, reazioni autoimmuni e manifestazioni infiammatorie nei soggetti sensibili e tale eventualità è sostenuta anche da studi su animali [127]. Per valutare gli effetti di adiuvanti a base di alluminio contenuti nel vaccino HPV Gardasil sono stati studiati parametri comportamentali e infiammatori nei topi. Topi C57BL/6 femmina sono stati iniettati con Gardasil, Gardasil + tossina della pertosse, idrossido di alluminio o veicolo di controllo, in quantità equivalenti all'esposizione umana. A 7 mesi di età i topi iniettati con Gardasil o con idrossido di alluminio hanno trascorso molto più tempo nel test di nuoto forzato in confronto con i topi iniettati con il veicolo di controllo. Nessuna differenza significativa è stata osservata nel test di salita della scala, indicando che il test aveva messo in luce alterazioni comportamentali simili alla depressione, non alterazioni motorie. Inoltre, gli anticorpi anti-HPV del siero dei topi iniettati con Gardasil hanno mostrato reattività crociata con l'estratto di proteine del cervello. L’analisi immunoistochimica ha rivelato attivazione della microglia nella zona CA1 dell'ippocampo dei topi Gardasil-iniettati. Ciò suggerisce che Gardasil, sia attraverso gli antigeni HPV sia attraverso gli adiuvanti a base di alluminio, ha la capacità di innescare reazioni di neuroinfiammazione e autoimmuni, portando inoltre a cambiamenti comportamentali. Curiosamente, l’articolo è stato prima accettato come valido dai revisori della rivista e quindi pubblicato, successivamente lo stesso articolo è stato ufficialmente ritirato dall’Editore, sulla base di una critica da parte di altri revisori [128]. Un procedimento che non si vede mai nell’editoria scientifica (neppure quello di Wakefield su Lancet fu ritirato per ragioni di tipo “scientifico”).

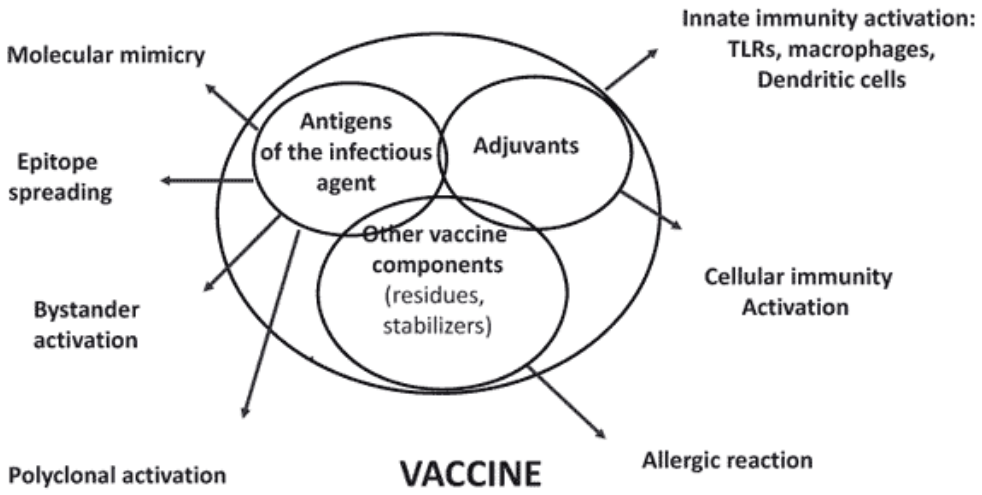
Recentemente le preoccupazioni per gli effetti avversi della vaccinazione anti-HPV sono aumentati. In particolare, è stato segnalata la comparsa, dopo tale vaccinazione, delle sindromi come “safety signals-complex regional pain syndrome” (CRPS), “postural orthostatic tachycardia syndrome” (POTS) e “chronic fatigue syndrome” (CFS); tali sindromi hanno molti sintomi in comune. La frequenza di ciascuna di queste ha una bassa associazione statistica con la vaccinazione, ma se considerate insieme mediante una analisi di “cluster” mirata ad identificare i gruppi più a rischio, tale associazione aumenta notevolmente [129]. Mediante tale ricerca si sono

anche trovati dei nuovi sintomi (cefalea e vertigini e stanchezza o sincope) che essendo molto generici erano sfuggiti alle precedenti analisi. sono stati; tre di questi quattro termini AE sono stati segnalati in> 50% delle relazioni inclusi nei grappoli. Questi cluster hanno una maggiore percentuale di casi gravi rispetto ai rapporti sul rischio da HPV precedentemente conosciuti. In conclusione, l'analisi cluster rivela ulteriori segnalazioni di eventi avversi dopo la vaccinazione HPV e descrive sintomi che si sovrappongono quelli riportati nei casi di segnalazioni di POTS, CRPS, e CFS, sintomi che non comparivano come diagnosi esplicite. Gli autori invitano a fare più ampie analisi delle segnalazioni spontanee per identificare meglio le serie di casi rilevanti per la sicurezza del vaccino.

Dal 2000 un'intensa attività di ricerca è stata condotta sui determinanti microbici o vaccinici che possono avere sequenze comuni crossreattive. In un recente lavoro è stato creato un registro che comprende attualmente più di 300 casi di ASIA (Sindrome Infiammatoria Autoimmune Indotta da Adiuvanti) che sono stati segnalati da diversi medici in tutto il mondo, che descrivono le varie condizioni autoimmuni indotte da diversi adiuvanti. In tale registro è data particolare rilevanza al rapporto tra la ASIA e il lupus eritematoso sistemico e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi [130]. L'emergere della sindrome autoimmune post-vaccinale è associato ad una predisposizione genetica individuale, per esempio HLA-DRB1 o HLA-DRB4, come conseguenza dell'esposizione a ulteriori fattori esterni o endogeni scatenanti l'autoimmunità[130].

Ovviamente, maggiore è l'estensione della sequenza condivisa tra microbo e uomo, maggiore sarà il rischio di subire danni autoimmuni e sequele patologiche. Queste considerazioni valgono in procedure di vaccinazione ancor più che nelle malattie naturali, perché i vaccini utilizzano adiuvanti proprio per rompere i meccanismi di auto-tolleranza di protezione. I dati consentono di sostenere la possibilità di crossreazioni tra antigeni virali e proteine umane che potrebbero essere implicati nella patogenesi di malattie neuropsichiatriche, cardiovascolari e metaboliche quali la sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica, diabete e morte improvvisa. Il risvolto positivo di queste ricerche è che sarebbe possibile concepire la produzione di vaccini basati solo su sequenze uniche dei patogeni, cosa che potrebbe vanificare i potenziali rischi di crossreattività presenti nelle attuali formulazioni vaccinali.[131]

I meccanismi con cui i vaccini possono innescare o potenziare l'autoimmunità sono molteplici, come illustrato nella seguente figura[126]:



Meccanismi con cui i vaccini possono innescare o potenziare l'autoimmunità

Sindrome da adiuvanti

Negli ultimi anni, i medici sono diventati più consapevoli dell'esistenza di casi di autoimmunità post-vaccinale e in particolare della ASIA[87,132-140]. A causa della recente identificazione della sindrome e delle difficoltà del suo riconoscimento (mancando una facile relazione temporale con la vaccinazione) non ne è certa la frequenza.

Gli adiuvanti sono composti incorporati nei vaccini per migliorare l'immunogenicità e lo sviluppo di queste molecole è diventato un campo di espansione della ricerca negli ultimi decenni. L'aggiunta di un adiuvante ad un antigene porta a diversi vantaggi, tra cui risparmio di dose di antigene e l'induzione di una risposta immunitaria più rapida, più ampia e più forte. Molte di queste sostanze sono state approvate, tra cui sali di alluminio, emulsioni di olio in acqua, virosomi. Gli adiuvanti sono stati recentemente implicati nella nuova sindrome denominata ASIA, che descrive una serie di condizioni cliniche, tra cui reazioni avverse dopo la vaccinazione[141,142]. Tra le manifestazioni cliniche più comuni troviamo febbre, mialgia e artralgia o artrite [143]. Recenti studi implicano una rete di meccanismi nello sviluppo di malattie autoimmuni indotte da adiuvante, in particolare in quelli associati con composti a base di alluminio. Nel meccanismo di tale sindrome entrano i "Toll-like receptors" (TLRs),una classe di recettori molto diffusi che riconoscono in modo prevalentemente aspecifico dei "patterns" di strutture molecolari di molti tipi di patogeni. Uno dei più importanti è il TLR4, che riconosce anche il lipopolisaccaride dei batteri G- (endotossina). Da notare che il gene per TLR4 è molto polimorfo nella popolazione, cosa che potrebbe comportare una variabilità genetica di suscettibilità allo stimolo infiammatorio da adiuvante. Se queste prime evidenze fossero confermate, si potrebbe disporre di biomarkers che identificherebbero con test di laboratorio la suscettibilità genetica in specifici sottogruppi di pazienti, cosa che oggi non è

possibile[144]. Oggi si dispone di pochissimi mezzi per identificare i soggetti a rischio, se si eccettua la normale anamnesi pre-vaccinale che dovrebbe essere fatta di routine. Tale anamnesi però è in grado di segnalare solo condizioni cliniche già conosciute o recenti, non la suscettibilità genetica o acquisita che non sia associata ad un'evidente patologia. Forse una maggiore accuratezza nella tipizzazione immunologica (ad esempio tramite test di attivazione dei linfociti del paziente) potrebbe contribuire con maggiore cura alla identificazione del rischio vaccinale. Non risulta però che siano in corso molte ricerche in questo campo. Anche l'eterogeneità genetica del citocromo P450 andrebbe considerata per valutare il rischio di interazioni tra farmaci e vaccini[145], ma di fatto non si fa.

Una recente rassegna si è concentrata particolarmente sull'alluminio (idrossido di alluminio, Alhydrogel), un composto nano-cristallino che è stato uno dei primi adiuvanti introdotti ed è ancora uno dei più comunemente usati[146]. Anche se generalmente ben tollerato sul breve termine, è stato sospettato di causare occasionalmente problemi neurologici ritardati, in persone sensibili. In particolare, la persistenza a lungo termine di un granuloma aluminico, anche definito miofascite macrofagica, è associata ad artromialgie croniche, stanchezza e disfunzioni cognitive. Le preoccupazioni di sicurezza dipendono in larga misura dal lungo tempo di persistenza biologica inerente a questo adiuvante e alla capacità di particelle adiuvanti di rimanere negli organi linfoidi e persino di migrare nel cervello, un fenomeno documentato in modelli animali.

In ogni caso, la presenza di virus, prioni o altre proteine, pezzi di DNA o di RNA, che 'inquinano' involontariamente il preparato vaccinale può avere effetti totalmente imprevedibili, come nel caso di frammenti di DNA virale trovati legati all'adiuvante alluminio, che mostrano caratteristiche molecolari di nuovi composti chimici difficilmente isolabili e studiabili [147]. A scopo precauzionale, sarebbero necessari nuovi specifici studi preclinici e clinici che dimostrino realmente l'innocuità di tali vaccini, perché alla luce della odierna conoscenza di immunologia, genetica ed epigenetica, non si può escludere che potrebbero sorgere nuove allergie e/o effetti indesiderati oggi impensabili verso queste sostanze, dato che non sono state sufficientemente sperimentate.

Come cronicizzano le malattie?

Si è già avuto occasione di menzionare il fatto che oggi le maggiori patologie sono quelle cronico-degenerative. Chi scrive è un patologo generale che si occupa professionalmente di tale problema e lo ha trattato in un volume dedicato alla complessità in medicina[148]. In questa sezione si riporta un breve estratto concernente solo le malattie infiammatorie croniche, argomento che ha certamente a che fare col problema qui posto del possibile e plausibile ruolo delle infezioni e delle vaccinazioni.

È chiaro che i vaccini innescano una reazione infiammatoria locale e sistemica (il fatto stesso che si instauri la memoria immunitaria è una prova di tale reazione sistemica). Tale reazione, solitamente mite e reversibile in quanto si tratta di una malattia artificiale appositamente concepita

come più leggera di quella naturale, nella teoria corrente lascia solo una “memoria” dell’antigene usato a livello dei linfociti. Le moderne vedute della patologia generale e della epigenetica inducono a pensare che resta una “traccia” molto più ampia, profonda e complessa, nell’insieme molecolare-cellulare e organico. Certamente, nella maggior parte dei soggetti la reazione infiammatoria reversibilizza spontaneamente e, addirittura, la “traccia” lasciata è di ordine positivo, vale a dire rafforza le difese. Lo stesso problema, si badi bene, vale in linea generale per tante altre reazioni, come quella del sistema cardiovascolare o simpatico-midollare dopo ripetuti stress, o del sistema scheletrico dopo una frattura.

Tuttavia, ed è questo il problema, non si può escludere in linea di principio, anzi è plausibile e probabile, che in alcuni soggetti la perturbazione molecolare e cellulare indotta dalla piccola malattia artificiale possa essere “interpretata” dai sistemi di difesa e di riparazione in modo scorretto e tale errore di interpretazione potrebbe portare ad una decadenza del sistema di difesa (formazione di un “adattamento patologico”). Questo potrebbe valere soprattutto per sollecitazioni continue e ripetute, fatte con molteplici antigeni e sostanze adiuvanti. Anche in letteratura si trovano espresse preoccupazioni per il possibile sovraccarico immunitario[149-152], che potrebbe essere un’ipotesi da verificare a riguardo dell’aumento di malattie autoimmuni verificatosi negli ultimi decenni. La questione è ancora molto aperta sul piano delle evidenze pro o contro.

Un comitato di esperti stabilito per indagare questi problemi ha ammesso che è difficile confermare o escludere questo tipo di rischi[53]:[153] “*Il Comitato è stato incapace di rispondere alla preoccupazione di alcuni che l'esposizione ripetuta di un bambino sensibile o fragile a più vaccini durante il periodo di sviluppo possa anche produrre lesioni del sistema immunitario o nervoso atipiche o non specifiche, che potrebbero portare a invalidità gravi o morte. Tali esiti negativi per la salute potrebbero non essere malattie "classiche", ma varianti di malattie. Le varianti non sarebbero necessariamente identificate in indagini epidemiologiche o cliniche che utilizzano criteri diagnostici rigorosi. Non ci sono studi epidemiologici che affrontano questo, sia in termini di esposizione o di risultato. Cioè, non c'è nessuno studio che mette a confronto un gruppo di controllo non vaccinato con i bambini esposti al programma di immunizzazione completa, non ci sono studi che hanno esaminato i parametri di salute diversi da quelli classicamente definiti, come le infezioni, allergie o diabete. Così il Comitato riconosce con un certo disagio che questa relazione affronta solo una parte della serie complessiva delle preoccupazioni di coloro che sono più cauti circa la sicurezza dei vaccini per l'infanzia”.* Questa è la “scienza” medica e non deve scandalizzare, anzi deve portare a considerazioni realistiche e prudenti.

Le cause che impediscono una rapida risoluzione del processo flogistico possono essere molteplici: particolari assetti genetici del sistema HLA (disordini nel riconoscimento del *self*), cause esogene come virus, batteri resistenti all’uccisione, corpi estranei. Questi fattori possono scatenare una leggera flogosi acuta che in caso di permanenza porta alla cronicizzazione.

---

53 Libro citato: Immunization Safety Review. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220493/

Anche la flogosi cronica sarebbe un mezzo per far fronte ai fattori patogeni, quindi andrebbe vista come un fenomeno difensivo, dato che almeno entro certi limiti può portare alla guarigione, anche se con maggiore lentezza e più difficilmente: classico esempio è la tubercolosi. La flogosi cronica, normalmente, serve a potenziare e rendere più fine e sofisticato l'intervento dei sistemi di difesa (soprattutto tramite l'intervento dell'immunità specifica e per l'attivazione dei macrofagi): è una seconda linea di difesa. A questo punto, però, possono presentarsi problemi per il normale evolvere del fenomeno verso la guarigione. Questi problemi, che schematicamente si potrebbero vedere come dei *fattori condizionanti* l'evoluzione della malattia, possono essere:

- Impossibilità di distruggere l'agente causale per sue particolari capacità di *resistenza* nell'organismo. Questo è tipico di certi batteri o dei virus.
- Sovrapposizione di problemi locali o sistemici dovuti ai *danni al sistema difensivo* arrecati dalla flogosi acuta o dai microrganismi stessi.
- *Autoimmunità*: errore dei linfociti nel riconoscere e colpire il bersaglio, o errore nella "presentazione" del bersaglio da parte delle proteine del sistema HLA. Qui gioca un importante ruolo il "mimetismo molecolare" di antigeni in comuni al microbo e ai tessuti umani.
- Difetti *genetici* dei sistemi di difesa e difetti *acquisiti* (farmaci soppressori, danni alle barriere intestinali, ecc.).
- Errate e reiterate *abitudini di vita* (fumo, eccessiva alimentazione, scarsa igiene, mancanza di vitamine antiossidanti, ecc.).
- Vi possono essere anche *depositi patologici* (colesterolo, amiloide, calcio, lipidi o glicogeno intracellulari) ed anche la sclerosi stessa può portare a successivi problemi per la circolazione nei tessuti e quindi la nutrizione delle cellule.

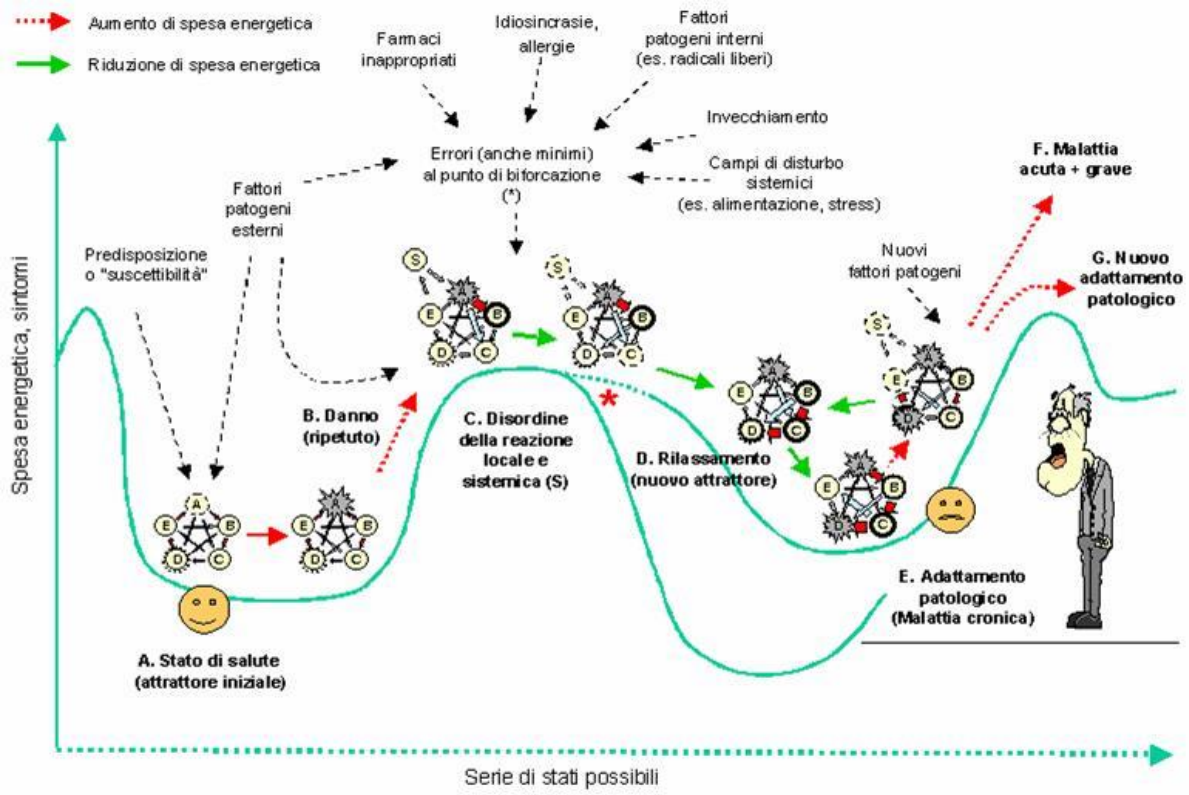
Un altro punto critico è il *caos*, che è presente normalmente nell'omeodinamica di reti multiple e incrociate come le citochine, i neuropeptidi, il sistema endocrino, le reti idiotipo-antiidiotipo, l'equilibrio HLA-recettori immunitari [154,155]. Il caos di per sé non è un elemento negativo, in quanto è elemento di flessibilità e generatore di diversità. Tuttavia, i sistemi caotici possono più facilmente subire forti perturbazioni nel loro funzionamento. In poche parole, si hanno possibili disordini nell'organizzazione del sistema di difesa, con l'emergere di forti perturbazioni, localizzate a particolari distretti o generalizzate, dei sistemi omeodinamici.

Le oscillazioni possono indurre un sistema che si trovasse vicino a una soglia di reazione a cambiare drasticamente il proprio comportamento reattivo (biforcazione), ad esempio, innescando un sistema di autoamplificazione o innescando il blocco di una sensibilità recettoriale. Tutto ciò porta alla perdita del coordinamento del sistema-infiammazione nel suo insieme e riguardo alle altre esigenze dell'organismo: si creano delle "isole di disordine" che si auto-mantengono e che, col procedere, causano danni irreversibili ai tessuti, agli organi o ai meccanismi biochimici. I "comportamenti patologici" sono, sotto questa luce, analoghi agli "attrattori caotici" che seguono

dinamiche non lineari, dove uno schema si consolida e difficilmente si smuove spontaneamente da quello stato, perché è affetto da circuiti viziosi.

Gli attrattori dinamici

Data l'importanza di questi concetti per spiegare la cronicizzazione delle malattie, anche quelle dovute a piccoli fattori concorrenti, è necessario un ulteriore passaggio, basato sul concetto di "spazio delle fasi" (figura successiva), in cui sono descritte le dinamiche di un "sistema" (rappresentato simbolicamente da cinque cerchi uniti da frecce di interrelazioni). Il riferimento bibliografico essenziale è sempre il testo di Bellavite sulla complessità in Medicina e precisamente "La complessità delle malattie" (cap. 7, pp 217-280)[148].



Dinamiche di reazioni e di malattia (cronica) nello spazio delle fasi di un tipico modello di rete. In questa fase, la malattia cronica è rappresentata come un nuovo attrattore disposto in una zona più lontana dall'equilibrio nello spazio dell'energia.

Senza voler trattare tutto nei dettagli, per cui si rimanda al testo originale [148], un'importante fase dello sviluppo di patologia cronica, è il disordine delle reazioni omeodinamiche locali e sistemiche, le quali normalmente sono capaci di riparare vari tipi di danno, possono andare incontro a un "*adattamento patologico*" per causa delle stesse "regole" di comportamento delle reti. Da questo punto di vista, la malattia cronica consiste essenzialmente nel passaggio del sistema

omeodinamico (rete), che è coinvolto nella reazione, verso un diverso bacino di attrazione, caratterizzato da un *pattern* (memoria associativa) meno stabile di quello normale e sano.

Si consideri un soggetto con una sua storia patobiografica segnata da ripetuti stressors chimici o biologici che abbiano provocato ripetute fasi di reazione al danno. Nella reazione a qualsiasi danno o perturbazione (fase "C" in figura) il sistema si allontana dall'equilibrio, raggiunge uno stato di "incertezza", tale per cui a quel punto la configurazione può "assomigliare" a quelle di diversi bacini di attrazione (asterisco in figura). In termini tecnici si chiama punto di biforcazione nell'evoluzione di un sistema dinamico. In tale situazione (favorita sicuramente da uno schema iniziale già più instabile e da fattori concomitanti) è possibile che anche piccole perturbazioni o "campi di disturbo" (imposizioni di informazioni devianti) spingano la rete verso una serie di comportamenti consequenziali e dinamici di reazione e poi di rilassamento (fase "D"), fino allo stato semi-stabile apparentemente più "conveniente", ma solo perché è in fondo ad un bacino di attrazione (non perché sia il migliore in assoluto) (fase "E").

Diversamente dal caso delle reazioni acute, le quali di solito reversibilizzano spontaneamente e addirittura creano situazioni di maggiore stabilità per la "memoria" dell'esperienza fatta (che fra l'altro è lo stesso principio sfruttato dalla vaccinazione), in questo caso patologico il sistema sceglie (o è forzato a scegliere) una configurazione (attrattore dinamico) che si trova nel paesaggio dell'energia in una posizione più sfavorevole rispetto a quella di partenza. Si tratta sempre di un processo di auto-organizzazione, ma non così efficiente come nel caso di una vera e propria guarigione. Ciò, comunque, comporta l'ingresso in una situazione energeticamente "irreversibile", in un ciclo che si auto-mantiene, destinato a rimanere tale se qualcosa dall'esterno non perturba nuovamente il sistema.

Non sempre questa situazione è legata a sintomi consistenti, anzi, è possibile che nel corso della cronicizzazione l'espressione dei sintomi si attenui, proprio perché il sistema abnormemente adattato è pur sempre adattato, vale a dire non soffre di marcati conflitti o di gravi squilibri di mediatori infiammatori. Questa situazione di "tregua" è però ottenuta solo rimandando il problema a un livello diverso di disordine, non eliminando il disordine. Il nuovo livello potrebbe essere quello di un ampio rimaneggiamento delle funzioni endocrine (v. diabete), cardiovascolari (v. ipertensione), neurologiche (v. depressione), immunitarie (v. emergere di cloni auto-reattivi).

Questo tipo di adattamento può comportare una maggior spesa energetica (anche se con blandi sintomi di malattia) e la non completa riparazione del danno iniziale. Può comportare, e di fatto spesso comporta, maggiore suscettibilità alle malattie acute e alla progressione verso forme di danno più consistenti (fasi "F" e "G") nel caso di nuovi incontri con fattori patogeni. Si tratta quindi di una "scelta" "economica" dal punto di vista energetico, ma non completamente "teleonomica". Essa ha conseguenze negative sull'intero organismo o su qualche altro sistema, pur trattandosi di una situazione "migliore" anche dal punto di vista soggettivo (minori sintomi) di quella della malattia acuta e della fase di reazione locale e sistemica.

Riassumendo, la malattia cronica ha due caratteristiche fondamentali: Si tratta di un processo auto-organizzativo che crea un nuovo attrattore più lontano dall'equilibrio rispetto allo stato di salute, ma non necessariamente causa molti sintomi o molto consumo di energia e non tende a guarire da sola, ma rappresenta, piuttosto, uno stato che predispone più facilmente alle malattie acute.

Tale visione introduce quindi una nuova concezione della dinamica della patologia cronica, che non annulla ma perfeziona le vedute sulle cause e i meccanismi tradizionalmente conosciuti. Non sono più in gioco solo i fattori patologici (esterni o interni), ma anche un errore (che potrebbe anche essere casuale, o comunque dovuto a piccoli fattori sinergici) della dinamica intrinseca auto-organizzativa del sistema in una certa fase della gestione dell'energia e delle informazioni. Come l'auto-organizzazione può produrre migliore performance e resistenza, così può produrre anche patologia. Questo tipo di errore è normalmente sottovalutato nelle teorie scientifiche correnti, in favore delle modificazioni più "consistenti" cui si possono (indubbiamente) attribuire le responsabilità di molte patologie, ma che non spiegano l'aspetto dinamico e quindi spesso non consentono terapie di regolazione adeguate.

La patologia è provocata dagli effetti cumulativi di disturbi dell'omeodinamica, quando la capacità regolatrice e compensatrice è superata o disordinata. Le (tante) diverse malattie croniche sono quindi assimilabili a tanti attrattori, più o meno diversi tra loro, in cui le reti locali e generali finiscono a seguito delle modifiche dei nodi e/o delle connessioni, a partire da una "base comune" che è data geneticamente a ciascuna specie.

Sistema neuroimmunoendocrino

Un aspetto correlato riguarda il sistema neuroimmunoendocrino o "sistema di risposta allo stress" che può essere alterato profondamente da esperienze stressanti vissute in particolari momenti della vita: ad esempio, la prematura separazione dalla madre del piccolo di scimmia fa sì che, in età adulta, la scimmia stessa avrà una più elevata e prolungata secrezione di ACTH e glucocorticoidi rispetto a scimmie di controllo, a parità di stimolo stressante[156]. La stessa cosa pare verificarsi anche nell'uomo, come riportato da recenti ricerche [157]. Nell'uomo, disregolazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene contribuiscono a patologie psichiatriche, endocrinologiche, immunitarie e al danno neuronale nell'invecchiamento. Una continua o ripetuta iper-stimolazione dei recettori ipotalamici da parte delle citochine, nelle malattie infiammatorie sistemiche e croniche, può portare a soppressione degli stessi recettori, con conseguente riduzione della risposta degli assi neuroendocrini.

La riduzione dei controlli di questo tipo provoca, ovviamente, un'esacerbazione dell'infiammazione stessa. Un esempio tipico dell'occorrenza di un simile problema, in una comune situazione fisiopatologica che è spesso legata allo stress, si ha nella *depressione*. Indagini cliniche e biologiche suggeriscono che eventi stressanti della vita, soprattutto di natura psicosociale,

possano provocare l'insorgenza della malattia depressiva e che questa sia il risultato di un'intensa e prolungata stimolazione dei circuiti cerebrali che sono attivati durante lo stress. Circa il 50% dei soggetti affetti da depressione melanconica presenta concentrazioni elevate di cortisolo nel plasma e nelle urine, nonché una desincronizzazione del profilo della secrezione circadiana di questo ormone. L'ipercortisolismo di questi pazienti dipende da un'ipersecrezione di CRH da parte dell'ipotalamo, che risulta insensibile al feedback negativo del cortisolo e del desametasone [158,159]. Quanto sia importante la risposta ormonale centrale all'infiammazione sistemica e quanto essa dipenda anche da fattori genetici è dimostrato dal modello di infiammazione cronica del ratto. Il ratto di ceppo Lewis, iniettato con piccole dosi di adiuvante (paraffina e micobatteri morti), sviluppa dopo un paio di settimane una artrite reattiva sistemica (usata fra l'altro dai farmacologi come modello per lo studio dei farmaci antiinfiammatori), mentre il ratto di ceppo Fisher è refrattario a tale patologia. La differenza è che il primo è caratterizzato da una mancanza genetica di recettori ipotalamici per le citochine: le citochine sono quindi prodotte dal processo infiammatorio locale, ma non sono in grado di innescare la risposta adattativa (produzione di steroidi) centrale. Di conseguenza l'infiammazione esce dal controllo e diviene cronica. In tutta questa serie di possibili meccanismi di cronicizzazione non vanno trascurate le endotossine batteriche che possono liberarsi dalla bocca a causa di una scarsa igiene orale) e dall'intestino in caso di aumento della permeabilità intestinale (anche causata eventualmente da farmaci o dismicrobismi). Oggi si parla di "brain-gut connection" per indicare le complesse relazioni neuroendocrine tra i due organi e, quindi, l'importanza fdella salute e buon funzionamento dell'intestino nel conservare la salute e il buon funzionamento del cervello.

Queste nuove evidenze hanno portato alcuni ricercatori a sostenere che le alterazioni del "microbioma" intestinale giochino un ruolo patologico in varie malattie del cervello tra cui i disordini dello spettro autisctico, l'ansietà e la depressione, nonché il dolore cronico [160].

La sindrome dell'intestino irritabile (IBS) è un comune disturbo gastrointestinale cronico conosciuto da decenni. L'intestino umano ospita una popolazione diversificata di organismi microbici, simbiotici e importanti per il benessere. Diarrea, costipazione, ipersensibilità viscerale e dolore addominale si manifestano nell'IBS e causano disfunzione metabolica, immunitaria e neuro-immunitaria. La disbiosi è associata all'infiammazione dell'intestino e quest'ultima è cruciale per promuovere l'endotossemia, l'infiammazione sistemica e la neuroinfiammazione. La patologia si complica se un paziente affetto da IBS consuma cronicamente alcool, antiinfiammatori non steroidei e dieta grassa. Il tutto predisponead un ampio spettro di malattie neurodegenerative che manifestano disfunzioni cognitive fino alla demenza [161].

Ovviamente, non è detto che tutti questi squilibri debbano essere presenti simultaneamente per determinare il viraggio di una malattia acuta verso la cronicizzazione. La multifattorialità di questo possibile evento è tale che in ogni individuo possono sinergizzare diverse situazioni e diversi fattori

per creare una situazione di stress cronico sui tessuti e su particolari centri di controllo tali da minare la corretta gestione della omeodinamica molecolare e funzionale.

Va precisato che gran parte di questi meccanismi patogenetici generali sono tipici di tutte le malattie croniche e specificamente dell'autoimmunità, anche quelle innescate da malattie infettive. Non c'è motivo di dubitare che le stesse "vie" non siano implicate nella reazione avversa ai vaccini, dato che questi ultimi altro non sono che agenti patogeni in dosi basse. Logicamente, dosi basse significano minore rischio ed effetti minori, ma non significano zero effetto. Il campo dell'immunologia non è soggetto a leggi dinamiche lineari e sarebbe molto strano se le risposte ai vaccini fossero esenti da tali dinamiche.

Per quanto detto (approfondimenti nel libro citato) ed in relazione ai vaccini, è altamente plausibile che una risposta "patologica" e "patogena" allo stimolo infiammatorio-immunitario indotto dal vaccino si possa verificare in POCHI CASI, quando il "sistema" (intendendo con questo l'insieme delle strutture molecolari, locali e sistemiche) viene sollecitato in un momento in cui si trova lontano dall'equilibrio per la presenza di altri fattori di disturbo come quelli sopra indicati. Un bambino sano (geneticamente sano e non alterato da altri fattori concomitanti) dovrebbe poter sopportare bene la vaccinazione, soprattutto se fatta con non troppi antigeni contemporaneamente. (NB: non basta che non abbia avuto la febbre negli ultimi giorni per dire che è sano). Un bambino "non sano" può invece subire lo stesso leggero stimolo come un fattore in più che disturba la sua omeodinamica e rischia di instaurare risposte patologiche non adattative. Anche la somministrazione di più antigeni contemporaneamente potrebbe, in teoria, causare lo stesso problema. Particolare importanza a questo riguardo dovrebbe avere la valutazione delle abitudini alimentari e dell'alvo, perché la flora batterica intestinale e la permeabilità della mucosa alle tossine sono elementi fondamentali per la salute globale del bambino, ivi compresa la salute del cervello.[161,162]. Curiosamente, su questo argomento di crescente importanza in medicina, ha scritto un lavoro scientificamente dignitoso (essendone uno dei massimi esperti) anche il "famigerato" Wakefield[163].

Stato di salute dei bambini non vaccinati

Curiosamente, esistono pochi studi che confrontano lo stato di salute di soggetti vaccinati con quello di soggetti non vaccinati. È chiaro che tali studi, se condotti in Paesi ad alta prevalenza di malattie infettive, dimostrano che i bambini vaccinati vivono di più e meglio. Invece, se ci si riferisce ai Paesi in cui la vaccinazione è pratica comune, è difficile trovare dati su gruppi confrontabili e quindi attendibili. È comunque interessante un lavoro pubblicato dal Lancet tempo fa (1999) in cui gli autori hanno confrontato, in uno studio trasversale, 295 bambini dai 5-13 anni in due scuole svedesi, in cui si applica il metodo antroposofico steineriano, con 380 bambini della stessa età in due scuole vicine[164]. Le persone che seguono uno "stile di vita" antroposofico fanno molto meno uso di antibiotici e hanno poche vaccinazioni, e la loro dieta di solito contiene

lattobacilli che possono influenzare la microflora intestinale. Gli autori hanno correlato la storia di atopie, le malattie infettive, l'uso di antibiotici, le vaccinazioni e le variabili sociali e ambientali. Sono stati fatti test cutanei per 13 allergeni comuni e analizzati nel siero anticorpi IgE specifici. Nelle scuole steineriane, il 52% dei bambini aveva avuto antibiotici in passato, rispetto al 90% nelle scuole di controllo: il 18% e il 93% dei bambini, rispettivamente, avevano avuto l'immunizzazione combinata contro morbillo, parotite e rosolia, e il 61% dei bambini delle scuole steineriane avevano avuto il morbillo. Una dieta contenente verdure fermentate e lattobacilli vivi era consumata dal 63% dei bambini nelle scuole steineriane, rispetto al 4,5% nelle scuole di controllo. Test cutanei e analisi del sangue hanno dimostrato che i bambini delle scuole steineriane hanno minore prevalenza di atopia rispetto ai controlli (odds ratio 0,62 [IC 95% 0,43-0,91]). C'era una relazione inversa tra il numero dei tratti caratteristici di uno stile di vita antroposofica e il rischio di atopia (p per trend = 0.01). Gli autori hanno concluso che la prevalenza di atopia è più bassa nei bambini provenienti da famiglie antroposofici che nei bambini di altre famiglie e che quindi lo stile di vita di quel tipo può ridurre il rischio di atopia nell'infanzia.

Ovviamente, questo studio non dimostra che le vaccinazioni si associano ad aumento di atopia, ma dimostra che uno stile di vita diverso, comprendente variazioni della dieta e diminuzione di vaccinazioni, si associa a diminuito rischio di atopia. È chiaro anche che questo studio dimostra che chi si vaccina poco con MPR ha anche maggiore probabilità di contrarre il morbillo! Per di più, vi sono dati che suggeriscono come la stessa malattia del morbillo, contratta in giovane età, sembra diminuire il rischio di allergie, a prescindere da altri fattori dietetici [165]. La vaccinazione contro il morbillo invece non ha tale effetto “benefico”.

Le difficoltà di ottenere dati attendibili sono evidenziate anche da uno studio in cui, in un campione di 13.453 giovani tedeschi (tra 1 e 17 anni), è stato valutato lo stato di salute ivi comprese le vaccinazioni [166]. La prevalenza di malattie a prevenzione vaccinale era nettamente superiore nei soggetti non vaccinati rispetto ai soggetti vaccinati, risultato ovviamente atteso. Minori erano le differenze per altre malattie infettive e allergie: I bambini non vaccinati di età compresa tra 1-5 anni avevano un numero mediano di 3,3 (2,1-4,6) malattie infettive durante l'anno scorso, a fronte di 4,2 (4,1-4,4) nei bambini vaccinati. Tra gli 11 e i 17 anni di età, i dati corrispondenti erano 1,9 (1,0-2,8) (vaccinati) rispetto a 2,2 (2,1-2,3) (vaccinati). La prevalenza una tantum di almeno una malattia atopica tra 1 a 5 anni di età è stata del 12,6% in bambini non vaccinati e 15,0% nei bambini vaccinati. Il risultato di questo studio però non è assolutamente attendibile sul piano statistico (infatti non sono riportati confronti tra i gruppi) in quanto il gruppo dei vaccinati era costituito da 13.359 soggetti e quello dei non vaccinati da 94 soggetti! È evidente come questo argomento vada ancora approfondito.

Inoltre, vi è un interessante sondaggio in corso in Germania con questionari distribuiti a famiglie di bambini non vaccinati, con attualmente 12.583 partecipanti[54]. I dati, non ancora pubblicati su riviste scientifiche e reperibili solo su internet, vengono confrontati con lo studio sanitario "KIGGS"[166], sempre fatto in Germania tra bambini nella popolazione generale. I risultati di questo sondaggio sembrano mostrare che i bambini non vaccinati sono meno colpiti da malattie comuni rispetto ai bambini vaccinati. Lo studio indipendente è auto-finanziato e non è sponsorizzato, basandosi su offerte e pubblicità su Google. Ognuno dei soggetti inclusi sono casi reali con documentazione medica. Nello stesso sito si citano tre altri studi che, a loro dire, hanno avuto risultati simili. Questi dati ovviamente vanno presi per quelli che sono, vale a dire risultati preliminari (in corso d'opera) di una raccolta auto-organizzata e auto-referenziale, la cui metodologia lascia alquanto a desiderare. Sono riportati in questa sede come una ipotesi di lavoro, in mancanza di altra letteratura più attendibile e per sottolineare come sarebbe molto importante che qualche agenzia indipendente e pubblica li verificasse nell'interesse della collettività.

Ricercatori della jackson State University USA) hanno pubblicato recentemente (24 aprile 2017) uno studio che ha confrontato bambini vaccinati e non vaccinati secondo una ampia gamma di indicatori di salute [167]. Lo studio è stato portato avanti con la collaborazione delle madri di bambini tenuti a casa (homeschool), in quattro stati USA: Florida, Louisiana, Mississippi e Oregon. Le madri compilavano questionari comprendenti informazioni sulla gravidanza, la nascita, le vaccinazioni, le varie malattie diagnosticate dal medico, i farmaci usati. È stato ottenuto un campione di 666 bambini, di cui 261 (39%) erano non vaccinati. I bambini vaccinati avevano meno probabilità di quelli non vaccinati di aver avuto varicella e pertosse, ma più probabilità di aver contratto polmonite, otite media, allergie e disordini dello sviluppo neurologico. Questi ultimi (Attention defincient hyperactivity disorder e disordini dello spettro autistico) sono stati associati in modo statisticamente significativo alla vaccinazione, al sesso maschile e alla nascita pretermine, anche dopo aggiustamento per altri fattori. Va detto che questa pubblicazione ha avuto una storia tribolata che ha compreso anche delle ritrattazioni di parte del materiale; inoltre ha sollevato lo scetticismo dei più "rigorosi" difensori della vaccinazione, i quali hanno criticato soprattutto il fatto che è stato pubblicato da una rivista non dotata di revisori indipendenti.[55] Lo studio ha certo delle limitazioni metodologiche riconosciute dagli stessi autori, i quali lo hanno proposto come evidenza preliminare volta a stimolare la ricerca su un campione più ampio e rappresentativo di soggetti.

Per quanto riguarda i Paesi a risorse limitate, abbiamo già citato (pochi) studi che sembrerebbero indicare un peggioramento della salute dei bambini africani (Guine Bissau) vaccinati con DPT rispetto a quelli non vaccinati o allo stato pria della vaccinazione, mantre un effetto aspecifico positivo del vaccino MPR [115-117].

---

54 http://www.vaccineinjury.info/survey/results-unvaccinated/results-illnesses.html

[55] https://vaccinesworkblog.wordpress.com/2017/05/06/why-this-vaxed-v-unvaxed-study-is-not-valid/

Il fatto che questo importante tema non sia stato affrontato ancora con sufficiente determinazione sul piano sperimentale non può non preoccupare. Uno dei motivi della mancanza di evidenze certe sta nel fatto che in Italia i bambini non vaccinati sono veramente pochi e appartengono a famiglie con paticolare stile di vita, per cui è difficile isolare le corrette variabili. Il problema diventerà poi insolubile (per mancanza di gruppi adeguati di controllo) se l'obbligo vaccinale diverrà così generalizzato e rigido da impedire l'esistenza stessa di un gruppo di confronto in cui valutare adeguatamente lo stato di salute rispetto ai vaccinati. Forse le autorità responsabili della salute pubblica dovrebbero riflettere anche su questi aspetti strategici per il futuro.

Ancora sull'autismo

Il caso dell'autismo è molto famoso per la vicenda di Wakefield e per il discredito che ha gettato su tutta la questione dei pericoli dei vaccini. Dal momento che un'associazione statisticamente significativa tra vaccini e autismo è stata esclusa dalla maggior parte delle rassegne, è passata ufficialmente la conclusione che tutte le lamentele degli "anti-vaccini" fossero delle bufale. Vista l'importanza dell'argomento, anche alla luce della questione del medico come consigliere dei malati in questo campo, vale la pena spiegare alcuni aspetti tecnici e sulla storia della querelle.

Sulla base delle attuali evidenze epidemiologiche, l'eventuale comparsa di autismo in associazione con la vaccinazione MPR è un fenomeno raro (per fortuna). Comunque, vista la gravità della malattia, la ricerca non deve fermarsi per ragioni "ideologiche" di alcun tipo. La ricerca, come per tutte le questioni legate alla eziopatogenesi delle malattie, riguarda la plausibilità biologica (in questo caso forte ma non assoluta) e le prove statistiche (in questo caso deboli ma non inesistenti).

Neurotossicità e immunotossicità dei vaccini

Che l'autismo possa essere causato anche dalle vaccinazioni ripetute (seppure raramente, come si è detto) è scientificamente plausibile. Tale plausibilità è legata al meccanismo della neurotossicità di componenti del vaccino e al sospetto che alcuni casi di autismo siano dei disordini dei meccanismi di infiammazione a livello cerebrale.

I disturbi dello spettro autistico (ASD) sono un gruppo di disturbi dello sviluppo neurologico che sono in continuo aumento dal 1980 in tutto il mondo industrializzato. Anche se le cause esatte di ASD sono ancora da chiarire, sono stati identificati diversi fattori che contribuiscono alla patologia. Questi includono disfunzioni dell'equilibrio redox, effetti dello stress ossidativo nel periodo prenatale e durante lo sviluppo cerebrale, disfunzione mitocondriale, disregolazione immunitaria, tendenza all'infiammazione neurale centrale e periferica, alterazioni del microbioma, e una serie di variabili ambientali che possono interagire con e / o innescare i suddetti processi fisiopatologici [168]. Vi sono molte evidenze di un ruolo centrale per la disregolazione immunitaria e neuroimmunitaria [169]. Diversi geni di rischio per ASD codificano componenti del sistema

immunitario e molti fattori di rischio materni - tra cui l'autoimmunità, infezioni e anticorpi reattivi fetali - sono associati con ASD. Diverse vie di segnalazione e regolazione come le citochine e il maggiore complesso di istocompatibilità sono stati identificati come meccanismi di abnorme attivazione immune. Presi nel loro insieme, questi risultati indicano che il sistema immunitario è un punto di convergenza per molteplici fattori di rischio genetici e ambientali. Inoltre, segni di perdita della tolleranza immunitaria, per esempio allergie, reazione eccessiva ai vaccini / infezioni e malattie autoimmuni non diagnosticate sembravano essere più comunemente presenti nei soggetti con diagnosi di ASD [170]. È anche stato dimostrato che l'ipersensibilità al thimerosal, adiuvante contenuto nei vaccini, è molto più frequente nei bambini autistici che non in quelli non autistici [171]. Sono osservazioni che indicano una possibilità che in un certo sottogruppo di bambini autistici, soprattutto se affetti contemporaneamente da alterazioni gastrointestinali, la somministrazione di vaccini possa aver indotto o peggiorato i sintomi.

Molti bambini autistici hanno elevati livelli di autoanticorpi verso la proteina di base della mielina del cervello e elevati livelli di anticorpi contro il virus del vaccino per morbillo-parotite-rosolia (MMR). Il morbillo può essere etiologicamente legato all'autismo perché gli anticorpi anti-morbillo sono correlati positivamente agli autoanticorpi del cervello (un marker autoimmune) e tali anticorpi sono caratteristiche salienti della patologia autoimmune nell'autismo. I bambini autistici hanno anche mostrato elevati livelli di proteine di fase acuta - un marker di infiammazione sistemica.[172]

La maggioranza dei soggetti ASD ha dimostrato elevati livelli serici di anticorpi per caseina, albume e tuorlo d'uovo e arachidi.[173] Molti soggetti hanno mostrato polimorfismo del sistema del glutatione e della superossido dismutasi, importanti sistemi di difesa dai radicali tossici dell'ossigeno. La maggior parte dei bambini ha un rapporto elevato tra rame e zinco, nonché livelli anormali di vitamina D, acidi grassi essenziali e manganese. Perciò fattori nutrizionali, ambientali e immunologici potrebbero svolgere un ruolo significativo nella patogenesi della malattia. Tuttavia, allo stato attuale delle conoscenze, queste scoperte possono in qualche modo giustificare una plausibilità e la preoccupazione che invoca il principio di precauzione, ma vanno approfondite con adeguate analisi per sottogruppi, sia da parte di chi nega qualsiasi possibile ruolo dei vaccini, sia per chi lo sostiene: sarebbe scorretto considerare come certe delle convinzioni maturate per studi non sufficientemente dimostrativi. Ciò che emerge chiaramente dalla letteratura è che non esiste un solo marker dell'autismo, né esiste una sola causa, e ovviamente neppure la vaccinazione. Ciò non può non spingere verso una maggiore ricerca dei fattori di rischio e fattori eziologici per sottogruppi di pazienti affetti da queste patologie la cui prevalenza è in notevole aumento.

L'esposizione a metalli, in particolare all'etilmercurio dell'antisettico thimerosal, è stato studiato in relazione all'autismo. A causa della plausibilità biologica che il thimerosal possa comportare un danno neurotossico, la Food and Drug Administration ha suggerito la rimozione, o riduzione, thimerosal nei vaccini a partire dal 2001[174]. Attualmente, i soli vaccini contenenti thimerosal in dosi superiori a semplici tracce sono alcuni vaccini multidose contro l'influenza (il vaccino MPR

non contiene thimerosal). Su sei studi che soddisfacevano i criteri di inclusione, quattro indicavano che non c'era associazione tra mercurio e autismo, due invece erano più possibilisti. Gli autori soppesano le varie prove e tendono ad escludere una relazione causale, però così scrivono: "*Concludere che un fattore come thimerosal non è causativo di autismo tramite studi epidemiologici è difficile perché richiede di escludere dei "bias" che possono artificialmente attenuare tale associazione. Per esempio, in uno studio della California, si è ipotizzato che tutti i bambini che hanno ricevuto immunoglobuline anti-Rh hanno avuto un'esposizione al thimerosal, anche se solo il 50% delle formulazioni di mercato contenevano thimerosal. Questa situazione potrebbe aver portato a sottostimare il rischio*". Quindi vi è un generale consenso per la mancanza di un effetto causale del mercurio, ma non tale da escluderlo totalmente.

Un attento riesame dei casi di ASD rivela una serie di eventi che aderiscono ad un meccanismo di immunoeccitotossicità. Questo meccanismo spiega il legame tra la vaccinazione eccessiva, uso di alluminio e mercurio come coadiuvanti, allergie alimentari, disbiosi intestinale, e forse fattori genetici che rendono più suscettibile il cervello in via di sviluppo. È stato dimostrato che una attivazione cronica della microglia è presente nel cervello di soggetti autistici dai 5 ai 44 anni di età. Una considerevole quantità di prove, sia sperimentali che cliniche, indica che la ripetuta attivazione della microglia può provocare un danno neurotossico correlato a squilibri dei livelli di glutammato e al rilascio di citochine.[175].

Ad ulteriore conferma del ruolo del disequilibrio immunologico, una recente pubblicazione su JAMA solleva un forte sospetto che la vaccinazione anti-influenzale della madre nel primo trimestre di gravidanza possa essere associata ad un aumento di rischio di ASD nel figlio [176] e chiede ulteriori ricerche a conferma di tale importante osservazione.

Epidemiologia degli effetti avversi, questione non chiusa

Nonostante tali possibilità che porterebbero ad implicare una plausibilità biologica, i dati epidemiologici riportati dalla maggior parte dei lavori sembrano escludere che l'autismo sia "dovuto" alla vaccinazione contro il morbillo. Inoltre, il mercurio (una delle sostanze sospettte di danno neurotossico) è stato ormai eliminato dalla formulazione dei vaccini contro il morbillo. Non si può però escludere che altre componenti ora usate come adiuvanti (es. alluminio) possano operare un danno, anche perché il semplice inquinamento ambientale sembra essere implicato in modo statisticamente significativo.

Che l'autismo possa essere causato da sostanze inquinanti (a prescindere dal vaccino) è un dato quasi sicuro [174,177], ed è certo che l'esposizione ad adiuvanti contenuti nei vaccini (soprattutto alluminio) correli con l'aumento di casi di autismo [178], ma ciò non stabilisce una relazione causale. Esiste un lavoro che riporta una notevole associazione tra la prevalenza dell'autismo e la frequenza di vaccinazioni (tutte le vaccinazioni, non solo MPR)[179]. Anche se tale lavoro dichiara esplicitamente di non stabilire una "relazione causale", è interessante perché discute le ragioni per

le quali le precedenti ricerche che escludono tale associazione potrebbero essere state incapaci di trovarla.

La review Cochrane del 2012 [38] ha compreso 64 studi che coinvolgono in tutto circa 14,7 milioni i bambini fatti per valutare l'efficacia e la sicurezza del vaccino MPR. Le conclusioni sono letteralmente le seguenti "*The design and reporting of safety outcomes in MMR vaccine studies, both pre- and post-marketing, are largely inadequate. The evidence of adverse events following immunization with the MMR (MPR in italiano, ndr) vaccine cannot be separated from its role in preventing the target diseases*". Quindi la questione dell'innocuità del MPR non è ancora chiusa. Se una tratta di un fenomeno raro, esso può sfuggire facilmente all'analisi statistica. Pertanto, non si può escludere con certezza che in sottogruppi di soggetti con autismo, probabilmente con associati disturbi gastrointestinali, la vaccinazione possa aver contribuito alla comparsa o al peggioramento della malattia.

Nel 2014 è uscito un nuovo lavoro sull'argomento vaccini-autismo, che ha riesaminato i dati di un precedente studio caso-controllo (che aveva escluso l'associazione vaccini-autismo) e ha scoperto un aumento statisticamente significativo dei casi di autismo in particolare tra i maschi afro-americani che hanno ricevuto il primo MPR prima di 36 mesi di età.[180]. Tale lavoro è stato in seguito "ritirato" dalla stessa rivista, circa 20 giorni dopo la sua pubblicazione. La serie di articoli che pongono dubbi sulle vaccinazioni, pubblicati e poi ritirati dallo stesso giornale, si allunga! Certo questo andazzo non faciliterà la pubblicazione di altri articoli critici.

Che la questione non sia ancora chiusa è dimostrato anche dal fatto che negli USA è stata appena istituita una commissione d'inchiesta governativa su tutta la questione della sicurezza dei vaccini e in particolare dell'autismo.[56] Curiosamente, gran parte dei quotidiani online italiani, anziché rallegrarsi dell'approfondimento delle ricerche e dell'inchiesta, si sono scandalizzati per tale decisione. Su "Repubblica.it" dell'11 gennaio 2017 il presidente della commissione (Robert Kennedy junior) è presentato come un "crociato" e Alberto Flores d'Arcais scrive "*Robert F. Kennedy Jr. è noto (oltre che per il nome che porta) anche come attivista sull'ambiente, per il suo programma radio (Ring of Fire) e per diversi libri per bambini che ha scritto. Negli ultimi tempi si è però concentrato sulla questione dei vaccini, nella (sua) convinzione, contro ogni logica scientifica, che siano collegati all'autismo*". Il giornalista che scrive è laureato in filosofia ed è stato corrispondente dagli Stati Uniti, ed ha quindi le (sue)[57] ragioni per criticare il neo presidente, ma non risulta sia tanto esperto di medicina da valutare quanto il collegamento tra autismo e vaccini segua una "logica scientifica". La citazione comunque serviva per far capire il clima ancora surriscaldato su tale questione. E ciò non sembra giovare alla ricerca delle evidenze.

---

56 http://www.repubblica.it/salute/prevenzione/2017/01/11/news/trump_sceglie_kennedy_jr_alla_guida_commissione_vaccini_crede_rischio_autismo-155830149/

57 È lecito pensare che siano analoghe a quelle de La Repubblica

Precisazioni *pro veritate* sul caso Wakefield

Chi mastica qualcosa di vaccinazioni e medicina non può non avere sentito nominare, almeno una volta, Andrew Wakefield, gastroenterologo travolto da un mare di polemiche alla fine degli anni '90 e primi anni 2000 per le posizioni che assunse sul legame tra vaccino antimorbillo e autismo, frutto degli studi da lui stesso condotti. Il caso Wakefield oggi viene perlopiù citato come un caso di frode scientifica e utilizzato dagli "anti-anti-vaccini" come un mezzo per screditare tutte le posizioni critiche verso i vaccini. D'altra parte, anche grazie a un recente film da lui curato, sta diventando un "eroe" dei movimenti anti-vaccini. Ma, come spesso accade in questi casi, quando il rumore si fa assordante si dimentica di fare quel lavoro, il solo utile, di riflessione ragionata basata sul buon senso, sui dati e sulle evidenze scientifiche. Ed è quello che si cerca di fare, almeno in sommi capi, in questo capitolo che si basa anche su un lavoro di analisi della letteratura fatto dal dottor Carlo Alessandria, gastroenterologo torinese, che ne ha autorizzato l'inserimento in questa memoria in forma sintetica. Da questa disamina emerge chiaramente che Wakefield non sempre è parso nitido e impeccabile in svariati passaggi della vicenda che lo ha riguardato, ma emerge anche qualche aspetto tecnico-scientifico che è passato in secondo piano e spesso è trascurato.

Si dice che il famoso lavoro di Wakefield sia stato smentito, ma in realtà esso è stato ritirato per ragioni di comitato etico e poi Wakefield fu anche accusato di conflitto di interesse non dichiarato. Tutti sanno che questo è un problema serio nell'editoria scientifica e quindi il ritiro della pubblicazione può essere giustificabile. Ciò non coincide con la confutazione scientifica delle ipotesi poste nel lavoro stesso.

Nel febbraio del 1998 "The Lancet", pubblicò un lavoro del Royal Free Hospital di Londra intitolato "Ileal lymphoid nodular hyperplasia, non-specific colitis and pervasive developmental disorder in children", il cui primo autore era Andrew J. Wakefield [181]. Lo scopo di questo lavoro era studiare una serie di bambini con diagnosi di ASD che manifestavano contemporaneamente sintomi gastro-intestinali, come diarrea e dolore addominale. In questo articolo Wakefield e colleghi descrissero la presenza di una forma aspecifica di colite in tutti e 12 i bambini che presero parte allo studio ed alcuni elementi ricorrenti li portarono ad ipotizzare un nesso causale con il vaccino anti morbillo-parotite-rosolia (MPR). Gli elementi a sostegno di questa ipotesi erano: 1. la maggior parte dei bambini (9 su 12) aveva iniziato a mostrare disturbi neuropsichiatrici dopo la vaccinazione MPR (8) o l'infezione da parte del virus del morbillo (1); 2. esistevano precedenti studi scientifici di altri autori che legavano l'insorgere sia di malattie infiammatorie intestinali sia di sintomi neuropsichiatrici tipici dell'autismo con l'infezione da morbillo o il vaccino antimorbillo o MPR. Pur esplicitando nel testo che i dati a disposizione non erano sufficienti per stabilire un nesso causale tra la vaccinazione e questa sindrome (autismo+enterocolite), gli autori suggerirono questa possibilità.

Nel 2004 quasi tutti i coautori del lavoro pubblicarono, sempre su The Lancet, una ritrattazione, in cui esplicitarono che si dissociavano da quanto loro stessi avevano scritto 6 anni prima e cioè dalla

teorica possibilità di un nesso causale tra vaccinazione anti-MPR e autismo. Infine, nel 2010 (12 anni dopo la pubblicazione del lavoro di Wakefield e colleghi) la rivista The Lancet in un breve comunicato senza firma annunciò di aver ritirato il suddetto articolo[182]. Per la massima precisione, il motivo che ha portato al ritiro della pubblicazione era che " *the claims in the original paper that children were "consecutively referred" and that investigations were approved by the local ethics committee have been proven to be false*". Da notare che in un comunicato ufficiale dell'ospedale dove si era tenuta la ricerca (indipendentemente dagli autori) si ribadiva la correttezza dello studio [183]. Certamente, tra le motivazioni di Lancet non vi era alcuna smentita della validità dei dati.

Altre e più infamanti accuse furono pubblicate con un'inchiesta del giornalista Brian Deer da parte di The Sunday Times, come quella di aver falsificato i dati anamnestici e i riscontri anatomo-patologici di quei bambini o di essere stato sovvenzionato da avvocati di famiglie che miravano solo a trovare un appiglio per ottenere risarcimenti milionari dalle autorità britanniche incolpando le vaccinazioni delle malattie dei loro figli. Wakefield poi smentì e querelò il giornale e il giornalista. Ad ogni modo, la notizia del ritiro dell'articolo da parte di The Lancet venne diffusa ampiamente dai mass media, inducendo a credere che lo studio fosse stato ritirato non per vizi di forma o scarsa chiarezza sulle autorizzazioni ai prelievi, ma per l'infondatezza delle conclusioni a cui era giunto.

In questo dibattito non è esente da interrogativi il ruolo dell'editoria. Il fatto è che GlaxoSmithKline - l'azienda multinazionale che produce il vaccino MPR all'origine della disputa - ha nominato nel suo Consiglio James Murdoch, magnate dell'editoria e dirigente del Sunday Times, lo stesso giornale che ha pubblicato l'inchiesta su Wakefield. Murdoch agisce come un membro del comitato di responsabilità aziendale di GSK, dove cura le pubbliche relazioni e precisamente "*external issues that might have the potential for serious impact upon the group's business and reputation*" (The Guardian 2 febbraio 2009). In tale posizione, James Murdoch ha al fianco Sir Crispin Davis, CEO dei proprietari della rivista medica The Lancet.[58] Per non rischiare di essere annoverato tra i fautori delle teorie complottistiche, chi scrive si limita a riferire i fatti senza commenti.

In realtà la storia, scritta da esperti indipendenti, è la seguente [184]. Anche se i ricercatori hanno affermato nel lavoro originale che non avevano dimostrato un'associazione tra morbillo, parotite e rosolia e la sindrome descritta, ed un commento di accompagnamento al lavoro è stato fortemente critico di ogni ipotesi di un tale collegamento, la storia ha attirato molta attenzione nei media. Questo è stato in gran parte alimentato da un paragrafo nel comunicato stampa che accompagnò una conferenza stampa: "*L'opinione della maggioranza tra i ricercatori coinvolti in questo studio supporta la continuazione della vaccinazione MPR. Il Dr Wakefield ritiene che la vaccinazione contro il morbillo, parotite e rosolia deve senza dubbio continuare, ma fino a quando questo problema non sarà risolto da ulteriori ricerche, sarebbe opportuno separare i tre vaccini in morbillo, parotite e rosolia e somministrare i tre componenti individualmente distanziandoli di almeno 1*

58 http://holyhormones.com/vaccinations/welcome-to-the-sunday-glaxo-big-pharma-media-in-bed-together/

anno". Ciononostante, la fiducia del pubblico nel vaccino fu messa in dubbio e la diffusione del vaccino in Inghilterra scese al 79%, mentre alcuni genitori cominciarono a chiedere di avere i componenti di singoli antigeni.

Dal punto di vista scientifico negli anni successivi la ricerca ha continuato. Sintetizzando, allo stato attuale possiamo affermare che: 1) Gran parte degli studi epidemiologici escludono un'associazione dell'autismo con le vaccinazioni, per cui si può dire che, se anche tale associazione ci fosse, essa sarebbe molto rara e indimostrabile mediante studi caso-controllo. 2) Numerosi studi pubblicati da gruppi di ricerca diversi hanno confermato i dati sulla presenza di una forma aspecifica di infiammazione che colpisce il tratto gastro-intestinale in questi bambini, spesso configurando un quadro di enterocolite, a volte anche molto severa. 3) Altri studi hanno confermato il possibile nesso causale tra virus del morbillo, vaccinazione antimorbillosa o MPR da una parte ed enterocolite e autismo dall'altra (vedi oltre per riferimenti bibliografici), suggerendo che in qualche sottogruppo di bambini con ASD e disturbi gastrointestinali si dovrebbe indagare meglio il possibile nesso causale.

A differenza di quanto si sarebbe portati a credere leggendo i risvolti giornalistici del caso Wakefield, negli anni successivi il gruppo del ricercatore inglese continuò a pubblicare con successo, sempre indagando la correlazione tra virus del morbillo e malattie infiammatorie intestinali, anche a prescindere dalla vaccinazione, con una particolare attenzione alla caratterizzazione della disregolazione immunitaria di una nuova forma di enterocolite descritta nei bambini affetti da DSA. In particolare, il suo gruppo di lavoro dimostrò la presenza del virus del morbillo nella mucosa intestinale di 75 su 91 (82%) bambini affetti da DSA ed enterocolite, contro 5 su 70 (7%) bambini non affetti da DSA e indagati mediante colonscopia per sintomi gastrointestinali o per la presenza di malattia di Crohn o rettocolite ulcerosa ($p<0,0001$)[185]. Questi dati, dunque, confermarono in modo incontrovertibile l'esistenza di un'associazione tra virus del morbillo ed enterocolite nei soggetti con DSA. Wakefield pubblicò ancora fino al 2006, continuando a studiare le caratteristiche immunologiche e i risvolti clinici di quella che ormai veniva definita "enterocolite autistica". Confermando la veridicità dei dati riportati dal gruppo del Royal Free Hospital in quegli anni e anche successivamente, furono pubblicati numerosi altri lavori che confermavano l'esistenza di una disregolazione del sistema immunitario associata a malattia infiammatoria dell'apparato digerente nei soggetti con autismo [186] [187] [188].

Purtroppo, il ben noto caso dell'autismo ha calamitato tutte le attenzioni dei media e ha portato ad una squalifica di tutti coloro che sostengono che le vaccinazioni possono portare a conseguenze serie per la salute dei bambini. Al proposito, nel rapporto dell'AIFA si legge "*a differenza di altre presunte associazioni tra eventi avversi e vaccini per le quali non possono essere tratte conclusioni a causa della presenza di molteplici incertezze, nel caso della presunta associazione tra MPR e autismo siamo in presenza di un numero considerevole di studi disponibili che non sostengono l'ipotesi di una relazione causale vaccino-autismo*". Quindi, basta parlare di autismo e

parliamo delle altre “Presunte associazioni per le quali esistono molteplici incertezze”. Quindi, a parte l’autismo, per le altre malattie la stessa AIFA dice che non si possono trarre conclusioni. Ergo, se la logica non è un’opinione, non si può dire né che i vaccini fanno male, né che sono innocui (o “sicuri”, se per sicuri si vuol far credere che siano innocui).

Altre malattie infiammatorie cerebrali

Anche se l'associazione della vaccinazione MPR con il disturbo dello spettro autistico è stata confutata, l'insorgere di determinate malattie autoimmuni e infiammatorie cerebrali è temporalmente associato alla somministrazione antecedente di diversi vaccini. Un recente lavoro eseguito in ambiente psichiatrico ha riaperto la discussione sul possibile ruolo della vaccinazione nella comparsa di disturbo ossessivo-compulsivo (OCD), anoressia nervosa (AN), disturbo d'ansia, tic cronici, disturbo da deficit di attenzione e iperattività, disturbo depressivo maggiore e disturbo bipolare [189]. Utilizzando i dati dei ricoveri, gli autori hanno confrontato la ricorrenza dell'anno precedente delle vaccinazioni in bambini e adolescenti tra 6-15 anni d’età con i disturbi neuropsichiatrici di cui sopra (oltre a due condizioni di controllo: ossa rotte e ferite aperte). I soggetti sono stati abbinati con i controlli per età, sesso, area geografica e la stagionalità. Modelli di regressione logistica condizionale sono stati usati per determinare l'associazione delle vaccinazioni precedenti con ogni condizione. Il risultato ha dimostrato che i soggetti con nuova diagnosi di AN avevano una maggiore probabilità rispetto ai controlli di aver avuto una vaccinazione nei precedenti 3 mesi. Inoltre, le vaccinazioni influenzali durante i precedenti 3, 6 e 12 mesi sono state associate con diagnosi di AN, OCD e un disturbo d'ansia. Altre associazioni sono emerse tra epatite A con OCD e AN, epatite B con AN, e meningite con AN e tic cronici. Gli autori tengono a precisare che questi risultati suggeriscono la necessità di ulteriori indagini, ma non provano direttamente che le vaccinazioni abbiano un ruolo causale in queste condizioni.

Altri studi indicano che l’esposizione a vaccini contenenti mercurio aumenta il rischio di effetti patologici sul comportamento del bambino. La “sindrome ipercinetica dell'infanzia” è una patologia in cui i bambini hanno inadeguata disattenzione, iperattività e impulsività. Alcuni studi hanno indicato come fattore di rischio il mercurio del thimerosal contenuto nei vaccini per l'epatite B [190]: I bambini con diagnosi di sindrome ipercinetica dell'infanzia hanno 4 volte più probabilità di essere stati esposti a vaccino contenente mercurio nel corso dei primi tre mesi di vita rispetto ai controlli.

Preoccupazioni per pato-epidemiologia generale

Se da una parte è necessario proteggere l’individuo, è anche necessario pensare alle conseguenze a medio e lungo termine sulla società. L’obiettivo di poter eradicare tutte le malattie infettive con la vaccinazione sembra tanto ovvio da non poter essere messo in discussione. Tuttavia, a parte la considerazione fatta sopra della concorrenza di vari fattori, dal punto di vista scientifico ed epidemiologico ciò pare un mito alquanto utopistico, perché i virus e i batteri si adattano ai cambiamenti della società, spesso in modo inatteso e drammatico. Così è avvenuto

drammaticamente per gli antibiotici, il cui largo uso ha fatto emergere dei ceppi talmente resistenti da mettere in pericolo l'intero Sistema Sanitario. La vaccinazione contro l'epatite B e il papilloma sembrano teoricamente una buona idea e danno la protezione immunologica oggi, ma in pratica, per esempio per quanto riguarda l'HPV, non si sa ancora quali saranno le conseguenze a lungo termine sulla popolazione per ciò che concerne il cancro della cervice uterina, obiettivo di questa campagna. Alcuni si pongono questa domanda: come mai negli ultimi decenni sono in continuo e preoccupante aumento molte malattie pediatriche, ma anche non pediatriche, in cui i meccanismi immunologici sono la causa principale, o comunque sono tra le loro cause? Come possiamo essere certi che la pratica generalizzata delle vaccinazioni, soprattutto in virtù del loro continuo aumento e della somministrazione di molti antigeni simultaneamente, non possa essere uno dei fattori coinvolti in queste patologie? Si dice che stanno tornando alcune malattie che si ritenevano eliminate: almeno in due casi, pertosse e simil-polio, in alcune aree si tratta di nuovi microorganismi verso cui i vaccini non offrono copertura adeguata. Forse si sottovaluta la possibilità che i vaccini, come gli antibiotici, possano contribuire a selezionare nuovi microorganismi. Una delle sfide principali dell'infettivologia sono i batteri multi resistenti: possiamo pensare che nel tempo si correrà lo stesso rischio con i vaccini? Alcuni casi, come già detto, sembrerebbero farlo pensare.

In un ospedale americano è stata condotta una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche di tutti i casi di empiema (infezione purulenta dello spazio pleurico) parapneumonico pediatrico (PPE) tra il 1996 e il 2006[191]. Lo studio ha rivelato che i casi di PPE sono aumentati di 5 volte nei 5 anni successivi all'introduzione del vaccino pneumococcico coniugato eptavalente (PCV7) rispetto al periodo precedente all'introduzione del vaccino stesso: da 13 casi (1996-2000) a 65 casi (anni 2001-2005). La maggior parte di questo incremento è stato dovuto a empiemi negativi alla cultura, che rappresentano il 61% di tutti i casi post-2000. Gli autori sostengono che dopo l'introduzione del vaccino anti-pneumococcico 7 valente (PCV7) è aumentata molto la prevalenza di serotipi non-PCV7.

Uno scenario apocalittico potrebbe verificarsi se qualche virus vivo, anche se attenuato, subisse delle mutazioni divenendo selvaggio. La cosa finora si è verificata solo con il virus polio di Sabin, ma non è escluso che si possa verificare anche per altri virus. Il caso dell'influenza potrebbe preoccupare perché una vaccinazione a tappeto per l'influenza potrebbe favorire l'instaurarsi di ceppi resistenti alla vaccinazione (specie perché questi sono virus a RNA). Un caso particolare riguarda il vaiolo, che pur essendo sparito è stato presentato come una "minaccia" da guerra biologica tale da indurre l'esercito degli USA dal 2002 a vaccinare tutti i militari e i civili che vanno in missioni all'estero e anche a permettere la vaccinazione a cittadini che la chiedessero spinti dalla paura di attentati bioterroristici. A parte che tale "minaccia" non risulta affatto e pare molto simile a quella che attribuiva a Saddam Hussein armi letali, viene da chiedersi con quale coraggio si introducono virus vivi di una malattia inesistente in centinaia di migliaia di persone che vanno in giro per il mondo. Non risulta che vi siano state rimostranze di chicchessia verso tale assurda e

pericolosa scelta che pare un gioco fatto col fuoco sulle spalle dell'umanità intera. Ovviamente queste ipotesi di diffusione epidemica di malattie (verso cui non c'è terapia) dovute a virus attenuati che abbiano subito mutazioni tali da renderli attivi e resistenti alla vaccinazione è una pura e lontana ipotesi. Tuttavia, domandarsi quale potrebbe essere il "worst scenario" in tutte le previsioni e le scelte di sanità pubblica (o di economia o militari) è segno di prudenza e saggezza.

Ultimi dati AIFA (2014-2015)

Alla fine di maggio 2017 sono stati resi noti i dati sulla sorveglianza di reazioni avverse dei vaccini per gli anni 2014 e 2015 con uno specifico rapporto dell'AIFA[59]. Senza voler analizzare nella sua interezza tale corposo documento, si forniscono i dati principali assieme ad alcuni commenti.

In una lunga introduzione il rapporto fa numerose precisazioni cautelative, tra cui p. 8: *"non è possibile valutare il rischio e calcolare l'incidenza delle reazioni avverse dall'analisi dell'andamento delle segnalazioni spontanee*." Chiaramente, tale cautela è d'obbligo perché altrimenti i "non addetti ai lavori" sarebbero portati ad attribuire ai vaccini tutte le reazioni segnalate. D'altra parte, viene da chiedersi a cosa serva tutto il lavoro di segnalazione e di raccolta dati se poi da essi non è possibile calcolare l'incidenza. In realtà è molto probabile che i casi inseriti nel database siano realmente casi di reazioni al vaccino perché non sarebbero neppure considerati se al primo screening le segnalazioni fossero ritenute insignificanti. Nello stesso rapporto si precisa che prima di accettare l'inserimento di una segnalazione tra quelle potenzialmente legate ai vaccini si seguono una serie di criteri molto rigorosi.

A pagina 8 viene poi ribadito ulteriormente che "*le segnalazioni spontanee dei sospetti eventi avversi raccolte attraverso i sistemi di vigilanza rappresentano soltanto un sospetto di reazione avversa, basato sulla possibile coincidenza temporale fra gli eventi, e non la certezza di una relazione causale tra prodotto somministrato (vaccino) e reazione*." Viene da chiedersi cosa significa "possibile coincidenza temporale": se si tratta di una coincidenza temporale accertata (criterio indispensabile per l'inserimento), non si capisce perché essa debba essere definita "possibile" anziché certa. Ma la considerazione più preoccupante, da un altro punto di vista, è che se manca la coincidenza temporale, non si può dire se la reazione è causata dal vaccino. Automaticamente, con questo criterio, verrebbero eliminate tutte le reazioni insorte dopo un certo tempo dalla segnalazione. Questo è un problema reale che va affrontato con studi di diverso tipo rispetto al sistema di segnalazione attuale.

Sul fatto che si dica (p. 11) "*I vaccini autorizzati per l'uso nell'uomo sono prodotti biologici sicuri poiché sono sottoposti a una serie di controlli accurati che vengono effettuati sia prima della loro immissione in commercio, sia durante la produzione e dopo la loro commercializzazione*." non vi è

[59] http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/rapporto-sulla-sorveglianza-postmarketing-dei-vaccini-italia-anno-2014-2015

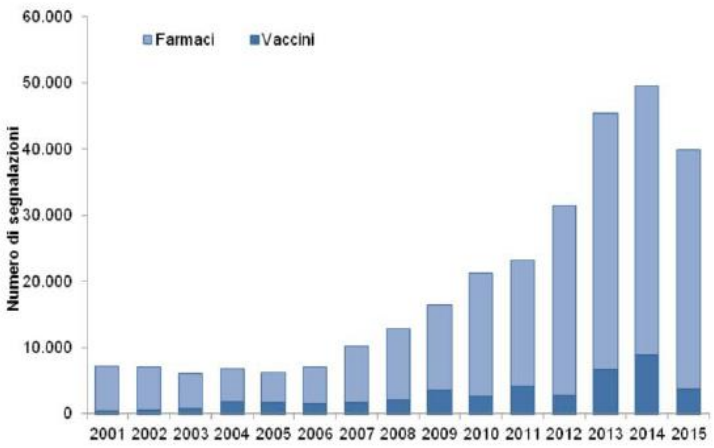
nulla da eccepire, rimandando a quanto detto sopra sulla possibile confusione, da aprte dei non esperti, tra sicurezza e innocuità.

A pagina 12 si legge: "*Per i casi gravi e inattesi, in particolare, il nesso di causalità viene effettuato attraverso uno specifico algoritmo dell'OMS*." Andando a controllare quanto raccomanda l'OMS si legge[60] che gli eventi avversi dovrebbero essere esaminati da una commissione ("review committee") che dovrebbe essere composta da "*independent experts who have no conflicts of interest. As far as possible, the experts should cover a broad range of expertise: infectious diseases, epidemiology, microbiology, pathology, immunology, neurology, forensics and vaccine programming*." Viene da chiedersi se tali criteri siano sempre seguiti dalle commissioni Regionali incaricate della selezione e inserimento dei casi, là dove alcune Regioni neppure hanno adeguati sistemi di segnalazione.

Nel citato rapporto su effetti avversi dell'OMS viene, tra l'altro, segnalato che una delle più frequenti ed accertate reazioni avverse al vaccino MPR (Morbillo-parotite-rosolia) è la porpora trombotica trombocitopenica, malattia emorragica potenzialmente fatale, causata dal repentino calo del numero delle piastrine del sangue. Tale malattia era stata segnalata già nel 1966 in vari soggetti sottoposti a vaccinazione in cui si era visto la piastrinopenia insorgere nei giorni successivi al vaccino [192]. Miller nel 2001 [193] stabilì che la frequenza era di 1 caso ogni 22.300 dosi e Black confermò il rischio nel 2003 [194] riportando un dato di 1 caso ogni 25.000 dosi. Ciò significa 40 casi ogni milone di dosi somministrate.

Tornando ai dati AIFA, nel rapporto (p. 22) viene segnalato che "*Alla data del 31 dicembre 2016 le segnalazioni a vaccini, con insorgenza nel 2014, sono state **8.873** (18% del totale delle segnalazioni a farmaci e vaccini) mentre le segnalazioni relative al 2015 sono state **3.772** (9% del totale).*" (figura successiva).

Figura 1. Andamento delle segnalazioni a vaccini e farmaci per anno, 2001-2015



[60] http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigation/New_aide_mem_causal_assmt.pdf?ua=1

Il tasso è stato nel 2014 di 48,9 segnalazioni per 100.000 dosi, mentre nel 2015 il tsso è stato di 18,8 per 100.000 dosi. Da tali numeri si deduce anche che nel 2014 sono state somministrate 18.145.184 dosi e nel 2015 20.063.830 dosi.

Come anche riportato dall'AIFA, vi è stato un apparente calo di segnalazioni dal 2014 al 2015, che però non deve indurre alla convinzione che ci sia un vero e proprio calo di problemi. Infatti, va tenuto presente che nel 2014 si sono svolti degli studi di "farmacovigilanza attiva", vale a dire un monitoraggio molto capillare dello stato di salute dei bambini dopo il vaccino, mediante appositi questionari dati alle famiglie che dovevano registrare ogni sintomo dei bambini stessi (ciò non è stato fatto per tutti i vaccini ma solo per alcuni oggetto degli studi stessi, ad esempio i Veneto si trattava del morbillo-parotite-rosolia con e senza varicella). Di fatto, la gran parte di tali segnalazioni "sovrannumerarie" sono venute da un progetto di farmacovigilanza attiva molto ben organizaato, svoltosi in Veneto (4.856 segnalazioni). Il fatto che mediante una farmcovigilanza attiva si rilevino molte più segnalazioni rispetto alla farmacovigilanza passiva (in pratica quella che dovrebbe essere fatta dai medici pediatri e di medicina generale) è un'ulteriore conferma del fatto che i dati ufficiali sottostimano la portata del fenomeno.

Escludendo quelle attive, il numero di segnalazioni è simile nei due anni, con un leggero aumento nel 2015 (2.948 nel 2014 e 3.311 nel 2015). Va segnalato inoltre che permane una forte variabilità regionale, con un tasso di segnalazione del Nord superiore a quello del Centro e del Sud. Il tasso di segnalazioni (casi per 100.000 dosi) va nel 2014 da un massimo di 360 (Veneto) a un minimo di 3 (Umbria e Puglia) e nel 2015 da un massimo di 97 (P.A. Bolzano) a un minimo di 1 (Campania e Calabria). Pare difficile attribuire tali disparità alla diversa qualità dei vaccini nel territorio nazionale o alla diversa sensibilità genetica dei bambini residenti in diverse Regioni. Resta l'ovvia constatazione che tutto il sistema va perfezionato e implementato per portarlo a livelli almeno di sufficienza.

Nelle tabelle AIFA sono riportati molti dati sulle diverse tipologie di vaccini, argomento per cui si rimanda al documento stesso disponibile nel sito. A scopo esemplificativo, qui si riporta una tabella riassuntiva degli effetti avversi GRAVI segnalati dopo iniezione del vaccino esavalente e trivalente

Tabella delle segnalazioni di reazoni GRAVI ai vaccini esavalente (DTP, IPV, HBV, Hib) e trivalente (DTP) negli anni 2014 e 2015 (valori sicuramente sottostimati in quanto le segnalazioni sono carenti in molte Regioni).

	2014		2015	
	Numero totale	Tasso x 100.000	Numero totale	Tasso x 100.000
Esavalente	166	11.8	141	9.7
Trivalente	16	4.0	11	3.15

I dati della tabella dimostrano anche in modo inequivocabile che il vaccino esavalente ha dato luogo ad un tasso di segnalazioni di effetti gravi tre volte superiore al vaccino trivalente.

Costi e benefici

Al termine di questa sezione va ribadito che stiamo trattando il discorso sul piano delle ipotesi e non delle prove. Ma anche le ipotesi, se sostenute da teorie e osservazioni, hanno un posto importante nella scienza e meritano di essere considerate per quel che valgono a stimolare ricerche mirate a verificarle o invalidarle.

Per responsabilizzare la popolazione verso l'opportunità della vaccinazione, è opportuno seguire un percorso virtuoso e prudente, centrato sull'informazione, la libertà e la partecipazione. Questa scelta della libertà informata di vaccinazione fu fatta in regioni come il VENETO con buoni risultati e non si ravvisano ragioni perché si debba tornare indietro, in assenza di reali pericoli incombenti. Una politica aggressiva delle autorità sanitarie in un campo così delicato come le vaccinazioni pediatriche potrebbe avere conseguenze gravi sul rapporto di fiducia tra cittadino e politica e persino tra cittadino e conoscenza scientifica in senso lato. La scienza è e resta strumento fondamentale per la cultura di un popolo, ma non la si può piegare a interessi di parte politica o economici, a pareri di "esperti" spacciati come verità indiscutibili o a crociate le une contro le altre armate.

I criteri per cui si possa valutare efficacemente il rapporto costi/benefici per le vaccinazioni sono ancora oggetto di studio e di proposte in abito scientifico [195]. La maggior parte degli approcci di modellazione economica alla salute tendono a incorporare adeguatamente i criteri specifici per ciascuna malattia e altri criteri per cui la vaccinazione possa produrre benefici. Il problema che viene segnalato è che i metodi di valutazione dell'efficacia del vaccino sono spesso poco standardizzati e "non trasparenti" portando, di conseguenza, ad un basso livello di accettazione e di responsabilità, che può ostacolare l'accettazione delle relative decisioni delle autorità. Per affrontare questi problemi, sono stati individuati una serie di criteri che sono stati chiamati "Core Values". Per cominciare a identificare una tale serie di criteri, e per stabilire se esiste un forte consenso intorno a tali valori fondamentali, sono stati consultati membri esperti di vaccini, con diversi background professionali. L'analisi ha suggerito che i principali aspetti da considerare sono: Quanti casi di malattia vengono impediti per anno dalla procedure di vaccinazione, il rapporto costo-efficacia (costo-benefici e l'analisi costo-utilità), e la gravità della malattia bersaglio (rischio di morbilità e mortalità). Questi criteri dovrebbero orientare le ricerche di dati certi su cui orientare le scelte e i consigli nel campo delle vaccinazioni. Il fatto che se ne parli nella letteratura specialistica significa che si tratta di un problema aperto. I criteri indicati sembrano suggerire che sia da concentrare gli sforzi sulla prevenzione di malattie ad alta prevalenza e mortalità, in cui si possono salvare realmente tante vite umane ogni anno. In assenza di convincenti dati su tali criteri, il lavoro citato lascia intendere che siano giustificate le perplessità del pubblico e dei medici. Esiste anche

una letteratura su come si possa affrontare correttamente il problema dell'informazione ai genitori che sono esitanti nei confronti della opportunità di vaccinare i figli [196], un problema molto diffuso non solo in Italia e che non può essere affrontato solo con provvedimenti coercitivi.

Per quanto riguarda i pericoli della vaccinazione, bisogna certamente evitare allarmismi ma non si può nemmeno demonizzare chi ha dei dubbi e chiede più informazione e più precisione nella valutazione dei rischi. Anche qui non si può fare di ogni erba un fascio ma neppure fare come se il problema non esistesse. Certo, vi sono dei controlli efficaci e va dato atto all'AIFA, l'agenzia italiana del farmaco, che ha ritirato una partita di vaccini contro la meningite della ditta Nuron Biotec che per due anni sono stati somministrati ai bambini. Quanto meno, parrebbe più utile intensificare le ricerche per individuare, studiare e proteggere con i trattamenti disponibili i soggetti più sensibili. Stiamo andando verso la medicina "personalizzata", ma allora come possiamo considerare le vaccinazioni di massa come terapie personalizzate?

Un risvolto tecnico di tale problematica è il fatto che si potrebbe fare di più per prevedere quali soggetti siano più suscettibili agli eventuali effetti avversi dei vaccini. Particolarmente interessanti potrebbero essere le analisi genetiche, come mostrato da un lavoro di Feenstra et al su Nature Genetics [197]. Gli autori hanno confrontato le convulsioni febbrili insorte dopo il vaccino MPR con quelle di bambini non vaccinati e con controlli senza storia di convulsioni febbrili. Due loci sono stati chiaramente associati con le convulsioni febbrili MPR-correlate: il gene IFI44L interferone-stimolato e il recettore CD46 del virus del morbillo. Inoltre, quattro loci sono stati associati a convulsioni febbrili in generale, implicando i geni del canale del sodio SCN1A e SCN2A, un gene della famiglia TMEM16 ed una regione associata con livelli di magnesio. Infine, si è rilevata la funzione di ANO3 (TMEM16C) con esperimenti elettrofisiologici in wild-type e topi knockout.

Al momento, il sistema dello screening pre-vaccinale è basato sulla convinzione che non vi siano test predittivi delle reazioni avverse e si basa su anamnesi spesso (con lodevoli eccezioni) alquanto superficiali; d'altra parte, il sistema di sorveglianza post-marketing si basa sulla convinzione che le reazioni avverse siano rilevate nelle prime ore o nei primi giorni dopo il vaccino. Poco viene fatto per valutare gli effetti a lungo termine di molteplici vaccinazioni. Questo problema non indica una "pigrizia" dei pediatri o degli igienisti, indica la difficoltà dell'argomento e la necessità di maggiore impegno. Ad esempio, per questo tipo di ricerca sarebbe necessario costituire una BANCA-DATI in cui si inserisce la maggior quantità di informazioni possibili (incluse analisi di laboratorio, immunologiche e genetiche) sullo stato di salute del bambino dalla nascita in poi. Grazie a tale banca dati sarà possibile, in futuro, risalire ai fattori di rischio delle varie malattie e identificare quei tratti caratteristici che si possono associare statisticamente tra determinate vaccinazioni o determinate infezioni naturali e le malattie cronico-degenerative che eventualmente quel soggetto potesse avere in tempi successivi della vita. In tal modo potrebbe veramente essere stabilito se una o l'altra vaccinazione può entrare nel novero di "fattore di rischio" non solo per tutta la popolazione (cosa che sarebbe possibile fare confrontando seriamente vaccinati con non

vaccinati aggiustando per altri fattori confondenti) ma anche per quei sottogruppi di soggetti che hanno simultaneamente determinate caratteristiche patofisiologiche.

In analogia con la “farmacogenomica” (scienza che studia le reazioni individuali ai farmaci), già nel 2009 fu coniato il termine “adversomica” [198,199], ovvero la scienza che studia l’immunogenetica degli eventi avversi da vaccino, dal National Center for Biotechology Information degli Stati Uniti che aspirava ad un approccio più individualizzato della pratica e del calendario vaccinale. Recentemente è stato coniato anche il termine “vaccinomica”[200], ovvero la scienza che studia come i vaccini stimolino le risposte immunitarie, l’individuazione di nuovi biomarcatori per la risposta al vaccino e la comprensione di quali fattori genetici potrebbero essere responsabili degli effetti collaterali dovuti ai vaccini sempre più suscettibili all'individualizzazione o alla personalizzazione. Come risultato di nuove tecnologie, la vaccinologia del 21° secolo vedrà sempre più l'abbandono di un approccio "adatto a tutti" per la somministrazione del vaccino [201].

Sarebbe molto utile se le grandi organizzazioni mediche e le società scientifiche si mobilitassero per organizzare tale raccolta dati a livello nazionale, affidandola ad un Ente indipendente da case farmaceutiche, diretto da persona sicuramente “super partes” e con un comitato di garanti senza alcuna ombra di conflitto di interesse. Una tale iniziativa, che richiederebbe energie e risorse per uno scopo positivo e concreto piuttosto che usate “contro” qualcuno che pone i problemi sul tappeto, darebbe un reale e grande contributo alla causa di una scienza medica veramente al servizio dei cittadini.

4.
I MEDICI, LE VACCINAZIONI E I "TRATTAMENTI DI PROVATA EFFICACIA"

È noto che la Federazione nazionale degli Ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri (FNOMCeO) ha recentemente emanato (8 luglio 2016) un documento specificamente dedicato alla questione delle vaccinazioni e il compito dei medici. Senza nulla togliere alle legittime preoccupazioni della Federazione in un campo così delicato della salute pubblica, ad una analisi critica (altrettanto legittima per le stesse ragioni) si possono evidenziare dei punti di debolezza su cui, a giudizio di chi scrive, sarebbe opportuna ulteriore riflessione. Tali punti di debolezza emergono dalla precedente esposizione documentata da recente bibliografia e si possono quindi riportare ad una "entusiastica" sovrastima dell'efficacia di tali procedure e una sottostima delle preoccupazioni legittimamente espresse da alcuni medici. Esistono poi nel documento della FNOMCeO notevoli criticità sul piano giuridico e di legittimità.

Sia chiaro, ancora una volta, che con questo tipo di note non si vuole assumere una posizione "anti-vaccini", né criticare la competenza di chicchessia, ma solo sottolineare come le informazioni che "circolano" anche da parte di istituzioni autorevoli (in questo caso la FNOMCeO) meritano di essere esaminate sotto una prospettiva critica. Se così non fosse, significherebbe che le evidenze scientifiche sono piegate alle opinioni di persone che per quanto autorevoli non possono essere ritenute sempre e comunque attendibili. Nessuno scienziato, per quanto famoso, è degno di fede in ogni campo. È proprio una caratteristica di un autentico spirito scientifico quello di non fidarsi delle "autorità" ma solo dei dati ben raccolti e delle loro rigorose interpretazioni.

Visioni ottimistiche

Per quanto riguarda l'efficacia delle vaccinazioni, il recente documento della FNOMCeO esprime dei concetti che dal punto di vista strettamente scientifico ed epidemiologico paiono quantomeno superficiali. Si legge infatti: "*Non bisogna invece dimenticare che l'incredibile aumento dell'aspettativa di vita in buona salute, nonostante gli inevitabili rischi ambientali legati alla moderna produzione agricola e industriale, è dovuto anche all'enorme numero di giovani vite salvate dalla diffusione delle vaccinazioni*". A sostegno di tale idea, di per sé discutibile per le considerazioni epidemiologiche già trattate sopra (difficile dire quante vite abbiano "salvato" realmente le vaccinazioni rispetto ad altri cambiamenti avvenuti negli ultimi cento anni in Italia), sono di nuovo citati tre libri pubblicati in Italia (non bibliografia originale), più (come bibliografia n. 4) un lavoro di autori russi che parla delle epidemie di difterite in Russia negli anni '90 [202]. La sconfitta della difterite, quindi, sarebbe uno dei più grandi successi della campagna vaccinale, e il

ritorno della difterite in Russia sarebbe la prova che dove calano le vaccinazioni le epidemie tornano. In altre parole queste epidemie, in un Paese in cui la vaccinazione era calata per ragioni socio-politiche, servirebbero a “dimostrare” l’efficacia del vaccino. In realtà, se si vanno a vedere le pubblicazioni dello stesso autore relative a quel caso [203], l’epidemia di difterite negli anni ’90 in Russia fu dovuta a vari fattori e non solo al calo della copertura vaccinale: a) movimenti di popolazione su larga scala, tra cui il ritorno in Russia e Ucraina di centinaia di migliaia di slavi etnici provenienti dai Paesi asiatici e caucasici centrali, e la fuga dei profughi da combattimenti in Georgia, Armenia, Azerbaigian, Tagikistan e il Caucaso settentrionale, b) l’instabilità socio-economica e diminuzione dell’igiene e della disponibilità di farmaci, c) peggioramento delle infrastrutture di salute, d) ritardo nell'attuazione delle misure aggressive per controllare l'epidemia, e) informazioni inadeguate per i medici e il pubblico, f) La mancanza di forniture adeguate per la prevenzione e il trattamento nella maggior parte delle zone colpite. Di conseguenza, la citazione n. 4 pare molto debole come “prova” dell’efficacia della vaccinazione antidifterica.

Tra i motivi della presunta “disaffezione” dai vaccini, la FNOMCeO cita anche la “*irrazionalità diffusa per cui le dimostrazioni ragionevoli e scientifiche sembrano al contrario rafforzare le persone diffidenti nel preesistente pregiudizio*”. La bibliografia qui è sempre del Galazka (sopra citato sia per il lavoro del Lancet contro i movimenti anti-vaccini, sia nel caso della epidemia di difterite in ex unione sovietica). Il ricorrere a tale autore come esperto della materia pare quantomeno limitato e denota che l’estensore o gli estensori del documento abbiano proceduto con una certa superficialità. In ogni caso, l’idea che “*le dimostrazioni ragionevoli e scientifiche sembrano rafforzare i pregiudizi*” appare intrinsecamente illogica e difficile da dimostrare, comunque non si capisce a chi e cosa si riferisca.

Ma il punto fondamentale è che i trionfali successi dei vaccini, sostenuti dagli autori dei libri citati, proprio non esistono in letteratura, perché non possono esistere. In nessuno dei casi citati è stata dimostrata una differenza di incidenza del 99% o del 100% tra un gruppo di persone vaccinate e un gruppo confrontabile di persone non vaccinate, unica prova che sarebbe accettabile se condotta con metodi adeguati e con risultati ben documentati. Per far capire la differenza tra uno studio osservazionale ed uno randomizzato, si può riportare l’esperienza di ricerca di medici della Società Omeopatica veronese (Riconosciuta dalla Regione Veneto) con l’Osservatorio per le Medicine Complementari, che hanno condotto degli studi osservazionali sulla effettività delle terapie omeopatiche. Ad esempio tali studi hanno dimostrato che dopo 6 mesi di cura omeopatica unicista, il 70% dei pazienti con cefalea muscolo-tensiva grave e cronica avevano migliorato la loro sintomatologia, raccolta con i questionari SF36 [204]. Hanno anche dimostrato che pazienti con neuropatia diabetica dopo 1 anno di cura omeopatica (integrata con quella convenzionale) avevano un miglioramento superiore ai pazienti con solo cura convenzionale[205]. Trattandosi di studi osservazionali, in nessuno di tali studi si è sostenuto che il miglioramento fosse dovuto ai medicinali omeopatici, ma solo che si trattava di risultati promettenti e meritevoli di ulteriori approfondimenti. L’effetto osservato, infatti avrebbe potuto essere attribuito anche al contesto della

cura, alla aspettativa di guarigione dovuta alla fiducia nel medico omeopata, alla regressione verso la media o altri fattori confondenti. Questo è il metodo con cui si procede nella ricerca farmacologica e non vi è ragione per non tener conto di tali concetti anche nella ricerca sui vaccini.

La commissione ministeriale sui medicinali omeopatici e antroposofici (cui ha partecipato il sottoscritto), chiamata a stabilire per legge il tipo di prove necessarie per la registrazione dei medicinali secondo la procedura ordinaria, non ha voluto approvare gli studi osservazionali come prove dell'efficacia del farmaco, pretendendo prove RCT. Se tale rifiuto è stato opposto ai medicinali che non hanno effetti avversi, perché invece per i vaccini si accettano prove non controllate con placebo?

Sostenere che "*A SEGUITO della introduzione delle vaccinazioni sono scomparse le malattie per cui i vaccini erano concepiti*" è una dichiarazione esatta. Sostenere che le vaccinazioni sono LA CAUSA della scomparsa delle malattie infettive è metodologicamente scorretto. Infatti, nessuna prova "post hoc" può valere come "propter hoc". Lo stesso ragionamento vale, sia chiaro, anche per quanti sostenessero che "*A SEGUITO della introduzione della vaccinazione MPR sono enormemente aumentati i casi di allergie, o persino di autismo*". Che l'autismo possa essere causato da sostanze inquinanti (a prescindere dal vaccino) è un dato quasi sicuro [174,177], ed è certo che l'esposizione ad adiuvanti contenuti nei vaccini (soprattutto alluminio) correli con l'aumento di casi di autismo [178], ma ciò non stabilisce una relazione causale.

Infrazione deontologica?

Va rilevato un altro punto molto criticabile del documento FNOMCeO. Vi si legge testualmente: "*solo in casi specifici, quali ad esempio alcuni stati di deficit immunitario, il medico può sconsigliare un intervento vaccinale. Il consiglio di non vaccinarsi nelle restanti condizioni, in particolare se fornito al pubblico con qualsiasi mezzo, costituisce infrazione deontologica*". Invero, pare evidente che qui il testo si fonda equivocamente sulla locuzione "casi specifici", che significa tutto e niente, e così soprattutto disconosce il fondamentale ruolo del medico di fiducia che deve stabilire cosa sia "specificamente" utile ad uno "specifico" paziente dopo averlo esaminato a fondo (anamnesi familiare e patofisiologica, analisi di laboratorio, precedenti esperienze di vaccinazione etc.). Inoltre, il fatto che si fornisca come esempio "alcuni stati di deficit del sistema immunitario", così genericamente indicati e senza le dovute distinzioni e precisazioni nonché correlazioni, risulta omissivo e confondente rispetto all'implicita non esclusione che vi siano altre ragioni per sconsigliare i vaccini, le quali vengono taciute. Quest'ultima omissione è grave perché ce ne sono molte di ragioni, come emerge, tra l'altro, da certe indicazioni che come minimo avrebbero dovute essere citate - dato che lo stesso ISS fornisce varie ragioni, diverse da quelle indicate dalla FNOMCeO.[61] Nel documento dell'ISS sulle controindicazioni non è neppure indicato il detto

[61] Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni (Gallo G, Rosanna Mel R, Rota MC (Ed.). Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. Rapporti ISTISAN 09/13

"esempio". Infatti i deficit del sistema immunitario sono delle controindicazioni solo per i vaccini con virus attenuati, mentre le controindicazioni a tutti i vaccini sono ufficialmente: reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose; reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino. Poi vi sono le "Precauzioni", cosa che lascia spazio evidentemente alla predetta, e non considerata nel Documento sui vaccini, valutazione del medico: malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre; reazione allergica grave al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa). Quindi, anche se si evitasse di chiamare in causa i "bugiardini" delle case farmaceutiche dove sono elencati i casi in cui si sono verificate reazioni anche gravi ma rare, nonché la letteratura sui rischi delle malattie autoimmuni e tutta la questione delle malattie croniche, e tanto altro sopra riportato.

Cosa significa poi, informare sulle controindicazioni così distortamente e scorrettamente enunciate, e poi affermare che nelle “restanti condizioni” il consiglio di non vaccinare non è corretto e addirittura illecito? Quali sono le “restanti condizioni” se le precedenti di riferimento non sono nemmeno esposte? Le restanti condizioni rimangono taciute e ingenerano informazione deficitaria, non corretta, distorcente. Analoghe considerazioni valgono con riguardo alla pretesa di inquadrare il compito del medico nel senso che questi “può sconsigliare”, quindi mai “deve”, l’intervento vaccinale. L’informazione è errata, non vera già solo con riferimento alle elementari linee-guida poco sopra citate, laddove emerge chiaramente una nutrita serie di ipotesi in cui la vaccinazione deve imprescindibilmente essere sconsigliata o comunque non attuata dopo attenta valutazione del caso.

“Inquadriamo il problema”

Al di là dei contenuti del documento FNOMCeO sui vaccini, che non è questa la sede per analizzare nei dettagli, ai fini della valutazione del “clima” che ha determinato la stesura di tale documento è utile un intervento dal titolo “Vaccini e sanzioni: inquadriamo il problema”, scritto dal dr. Rocco Maurizio della Consulta Deontologica Nazionale.[62] Il dr Rocco afferma di aver “*avuto l'onore e l'onere di partecipare ai lavori di stesura del documento definitivo*”, quindi la sua opinione rappresenta una voce interessante che riflette il pensiero di chi tale documento ha preparato. Senza poter per ragioni di spazio analizzarlo nei dettagli, alcune frasi meritano dei commenti.

Innanzitutto l’incipit: “*la notizia che la FNOMCeO ha deciso di sanzionare i medici che sconsigliano le vaccinazioni ha destato sui media notevole interesse. Questa decisione è storica per il nostro ordine professionale, non mi risulta che mai in passato siano state prese decisioni pubbliche così eclatanti. Come componente della Consulta Deontologica Nazionale ho avuto l'onore e l'onere di partecipare ai lavori di stesura del documento definitivo poi approvato in Assemblea nazionale*”. Commento mio: dal documento non risulta tale “decisione”.

6262 https://portale.fnomceo.it/fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=150308

"*Io qui però vorrei ricordare a tutti che il medico iscritto all'Ordine, esercitante la professione sotto varie forme, è fondamentalmente un "uomo di scienza", un professionista le cui basi culturali sono scientifiche e che quindi nell'esercizio della sua professione deve ispirarsi al metodo scientifico (che nasce intorno al VI-V secolo a.C. e che non è quindi una novità)".* A parte la novità storica che il metodo scientifico sarebbe nato nel V secolo a.C. (il metodo scientifico è nato ai tempi di Galileo Galilei e non di Ippocrate o degli imperatori cinesi), si è già avuto occasione in questo scritto di confutare l'idea che il medico sia "fondamentalmente" un uomo di scienza. Un modesto conoscitore della Storia della Medicina ricorderebbe che se è vero che Galileo fondò, assieme ad altri, il metodo scientifico sperimentale (ed ebbe i suoi "problemini" nel convincere i poteri del tempo), la Medicina maturò come scienza dopo due secoli, con personaggi del calibro di Harvey, Metchnikoff, Pasteur, Claude Bernard [206,207]. Un aspetto correlato a questo, invero poco conosciuto, è che la farmacologia si mosse nel più totale empirismo e non sviluppò alcuna teoria scientifica degna di questo nome, sia in Oriente sia in Occidente, fino alla fine dell'Ottocento.

Il primo studioso che creò una teoria farmacologica sperimentale degna di questo nome (a prescindere dal fatto che sia valida sempre e comunque, cosa che si sa bene non vale per alcuna teoria scientifica) fu Samuel Hahnemann, che iniziò la sperimentazione sistematica delle sostanze sull'uomo sano e la pubblicò in un articolo alla fine del Settecento[208] e in un libro in varie edizioni nei primi decenni dell'Ottocento[209]. Tale libro fu intitolato "*Organon della medicina razionale*", poi modificato in "*Organon dell'arte del guarire*". La teoria della similitudine hahnemanniana era volta a confutare le teorie alchemiche di Paracelso ed era basata sulla possibilità di essere verificata e infatti fu così per molti decenni [210] ed è così tuttora [211,212]. Certo, va detto che la storia della medicina e l'epistemologia sono materie poco conosciute dai medici, perché ignorate o sottovalutate nei corsi di farmacologia e di patologia nelle nostre università; solo che tale costatazione dovrebbe indurre, quanto meno, a maggiore prudenza nel formulare giudizi in questo campo.

Lodevole comunque l'entusiasmo del dr. Rocco: "*Ogni medico può però anche diventare "scienziato" perché a seguito delle sue osservazioni può formulare ipotesi di spiegazione degli eventi osservati, ma lo deve fare nel rispetto delle regole del metodo scientifico altrimenti diventano opinioni personali inconfutabili e quindi non scientifiche (buone solo a farsi pubblicità nel migliore dei casi)".* Quanto tale concetto apparentemente semplice sia in realtà semplicistico da essere quasi ridicolo (soprattutto se esposto in questi termini da chi scienziato non è) è evidente: un conto è "usare" correttamente le nozioni che vengono dalla scienza, un conto è che un medico possa formulare delle ipotesi scientifiche, verificarle e quindi spacciarsi per scienziato.

"*Finora l'unica ipotesi "antivaccinale" presentata alla comunità scientifica è stata confutata, è stato dimostrato essere falsa, sicuramente una frode*". Anche se non lo dice, pare chiaro che qui si riferisca all'autismo, popolarmente conosciuto come il caso più clamoroso. Dato e non concesso (vedi sopra) che l'ipotesi di associazione tra vaccini e autismo fosse stata dimostrata falsa e fosse

una frode, stupisce che un membro della Consulta Deontologia Nazionale creda e dica che questa sia l'unica ipotesi "antivaccinale". Da chi si proclama cultore del metodo scientifico sarebbe logico aspettarsi, prima di rilasciare dichiarazioni così nette ed esclusive, una breve ricerca della letteratura scientifica sulle "ipotesi" a riguardo dei danni da vaccini. Paradossalmente il dr Rocco, che del documento FNOMCeO è tra i propugnatori, manifesta con tali affermazioni la propria ignoranza della materia, proprio sul piano delle prove scientifiche. Ovviamente, non si può pretendere che un medico che si occupa di altro sia aggiornato su tutte le ipotesi scientifiche, fatte e documentate in letteratura a riguardo dei danni da vaccino; quello che si potrebbe sperare è che chi non conosce la materia si astenga dal sostenere che vi sia una unica ipotesi semplicemente perché non ne conosce altre.

"*Il secondo comma dell'art. 15 del CDM è lapidario nella sua sintesi: il medico non può sottrarre la persona assistita a trattamenti scientificamente fondati e di comprovata efficacia. In questa breve frase sono contenuti i concetti sopra ricordati di metodologia scientifica e di efficacia per il singolo e per la Collettività (diritti Costituzionali)*". Questo è l'argomento di cui si discute sul piano tecnico-scientifico e quindi richiamarlo come fosse vero sempre e in assoluto per le vaccinazioni è tanto semplicistico quanto inutile. Date le perduranti incertezze sul rapporto costi-benefici di alcune vaccinazioni di massa nei Paesi in cui non esiste alcun pericolo di epidemie e in taluni casi non esiste neppure la malattia in questione, il richiamo al secondo comma come "lapidario nella sua sintesi" lascia alquanto perplessi. Dopo aver letto tali "giustificazioni" del documento della FNOMCeO da parte di uno degli estensori e propugnatori, sorgono inevitabilmente dei dubbi sulla competenza specifica di chi ha esteso o almeno sollecitato il documento.

Perché la medicina non è (solo) una scienza esatta

L'utilità di ogni intervento medico, preventivo, diagnostico o terapeutico si valuta prevalentemente con la ricerca scientifica, senza dimenticare le risorse impiegate, che in sanità sono sempre limitate. La tecnologia scientifica e il ragionamento deduttivo sono il fondamento della soluzione di molti problemi clinici. Eppure, nel dibattito sulle vaccinazioni, ma anche su altri temi di attualità come le medicine "non convenzionali", entrano fattori culturali e socioeconomici che spesso hanno un notevole peso.

Anche il medico si trova "tirato" tra diverse forme di conoscenza e diversi approcci al reale e alla malattia. Non sempre le vedute della scienza tecnologica e riduzionista coincidono con quelle dei cittadini. Come sostiene persino l'Harrison nel primo capitolo del suo famoso libro, l'abilità nelle applicazioni più avanzate di laboratorio e di farmacologia non fanno, di per sé, un buon medico. La combinazione di conoscenza, intuizione e capacità di giudizio definisce "l'arte" della medicina, che è tanto necessaria quanto lo è una solida base scientifica. Tali concetti potrebbero essere sottoscritti da qualsiasi medico, ma nel momento delle decisioni sono difficili da mettere in pratica, cosicché spesso si fa strada la necessità di una professione dettata dalle linee guida o dalle regole

di medicina legale. Si sa bene che nel nostro campo sia le linee guida sia le “evidenze scientifiche” vanno calate nella situazione concreta.

Scienza e arte

Giustamente a Ippocrate si fa risalire la nascita della medicina occidentale, poiché egli l’ha fondata come conoscenza della natura. La Natura (*physis*) è il guaritore della malattia. Legate al concetto di *physis* sono le teorie della composizione corretta (eucrasia, equilibrio dinamico), che costituisce lo stato di salute, e della composizione sbagliata (discrasia), che costituisce la malattia. Tuttavia, la medicina ippocratica non era certo scientificamente fondata, se si pesa che le cure consistevano nei bagni, nella dieta, nell’oppio e nell’invocazione al dio Asclepio, di cui Ippocrate stesso era ritenuto rappresentante o addirittura figlio. Quest’approccio naturalistico o empirico della medicina andò avanti per molti secoli, con varianti nel mondo latino (Celso) e arabo (Avicenna e Averroé), trascurando qui l’Oriente, fino alla nascita della scienza in occidente attorno al XVI secolo (nascita preceduta, invero, dal contributo delle prime università medioevali). La scienza illuminista si sviluppò nei secoli successivi e sembrava aver trionfato sulle fumose teorie ippocratiche, fino ad arrivare alla medicina basata sulle scoperte della fisiologia, della microbiologia e della chirurgia. Che la medicina sia oggi una scienza non vi sono dubbi: delle scienze la medicina è andata sempre più adottando il linguaggio quantitativo, vale a dire l’espressione dei dati in numeri, il calcolo, l'osservazione obiettiva e strumentale, l'operazionismo dei concetti, il controllo sistematico delle teorie. Anche l’attività clinica, a partire dalla fine dell’Ottocento con Claude Bernard, si è costituita come un'attività scientifica in quanto ha affondato le sue radici nel mondo dell'esperienza, sottoposta alla verifica sperimentale.

Il problema nasce laddove oggi alcuni continuano a credere che la medicina sia solo una scienza, almeno come episteme dominante. Eppure, negli ultimi decenni del XX secolo la scienza stessa come pretesa di conoscenza esaustiva della realtà è andata in crisi (fisica quantistica) e la tecnologia scissa dall’umanesimo ha cominciato a preoccupare e mostrare i suoi limiti. La tesi che le scoperte della biotecnologia, salutate da taluni come una vera rivoluzione in ambito sanitario, abbiano avuto pochi risultati pratici “al letto del paziente” trovano sempre maggiori conferme. L'impostazione tecnologica alla base della concezione attuale della medicina, unito al gioco degli interessi commerciali, alimenta quello che è stato definito, dal documento del Comitato Nazionale di Bioetica (CNB) sopra citato, come un vero e proprio "mito tecnologico". Si torna quindi a valorizzare anche l’aspetto umanistico della professione medica. Il fatto che la medicina abbia un duplice statuto di “scienza” e di “arte” è ben spiegato in un documento del CNB intitolato “Scopi, limiti e rischi della medicina” [213], che è importante perché pone le basi di un corretto approccio anche al problema della libertà di scelta terapeutica da parte del medico. Ivi la medicina è definita “L’arte e la scienza della diagnosi e del trattamento della malattia, nonché del mantenimento della salute".

Il fatto è che, oggi, la pratica della medicina non è impostata solo sulle scoperte scientifiche e dalle loro applicazioni “al letto del paziente”, ma è fortemente determinata da automatismi, protocolli o “linee-guida”, col coinvolgimento di molti enti (es. laboratorio, diagnostica per immagini, reparto ospedaliero, distretti, specialisti, amministratori, etc.) nella diagnosi e nella “presa in carico” del paziente. Si parla molto di “medicina individualizzata”, un concetto che però resta spesso nel vago, o viene attribuito alle promesse della biogenetica e della farmacogenomica. Di conseguenza, la conoscenza delle reali e profonde dinamiche fisiopatologiche individuali, strettamente connesse alla storia dell’individuo e al suo “modo di vivere” il disagio attuale, passa in secondo piano rispetto agli aspetti organizzativi o purtroppo addirittura a quelli burocratici, che chiedono la restrizione delle singolarità e l’adozione di categorie nosologiche-standard.

Nel metodo farmacologico convenzionale e dominante, il criterio prevalente è la cosiddetta “evidenza” (evidence-based medicine), per cui la terapia da prescrivere è quella che ha dato, statisticamente, i migliori risultati nel grande gruppo di tutti i malati con la stessa malattia. Tale procedimento, che ha radici secolari nella trasformazione della medicina in una scienza e nella nascita della metodologia clinica occidentale, è spesso utile e necessario, ma non costituisce l’unico approccio al malato, che com’è ben noto chiede di essere considerato e trattato non solo come un “caso clinico” o un “problema tecnico” ma prima di tutto come una persona che ha dei *suoi* problemi di salute. Nella medicina non sono mai state negate esplicitamente le istanze di cura olistica, i programmi di prevenzione basati sullo stile di vita, gli studi di integrazione bio-psico-sociale, la “medicina della complessità”, ma anzi oggi sono rivalutati [214-219].

L’episteme della complessità

La medicina non è solo una scienza e per questo soffre di una crisi di identità e di credibilità. Qualcuno potrebbe sostenere che la medicina tecnologica è vittima del suo stesso successo (nel senso che proprio il benessere raggiunto ne fa trascurare i meriti passati). In realtà, è proprio lo sviluppo della scienza che ne ha rivelati i limiti epistemologici. Ecco cosa scrive Popper, uno dei più grandi filosofi della scienza moderna: “*Il vecchio ideale scientifico di episteme - di conoscenza assolutamente certa, dimostrabile - ha dimostrato di essere un idolo. La domanda di obiettività scientifica rende inevitabile che ogni affermazione scientifica deve rimanere provvisoria per sempre. (...) Non è il suo possesso di conoscenze, di verità inconfutabile, che fa l'uomo di scienza, ma la sua ricerca persistente e incautamente critica della verità*”. [220]

La “crisi”, che va vista come un passaggio positivo, pone la scienza come uno dei fattori del cambio di paradigma che è avvenuto e ancora sta avvenendo nel passaggio dal XX al XXI secolo. Proprio il CNB ricorda quanto sia importante e profonda tale crisi: Scrive infatti il documento citato[213]: “*L’ultima epoca della storia della medicina, quella attuale, si connota per una episteme caratterizzata dalla scoperta della complessità. E' una scoperta che proviene dalla filosofia e dalla fisica del XX secolo e che ha prodotto la consapevolezza del fatto che "il mondo", nel suo insieme, è non lineare, bensì irregolare, variabile, instabile, precario ed incerto, in breve complesso*”. (…)

"*La malattia è un fenomeno spesso non riconducibile a schemi predefinibili e si presta, di conseguenza, a valutazioni soggettive a causa dell'individualità del malato e delle specifiche caratteristiche con cui la malattia si manifesta. (…) Non è facile, di conseguenza, separare il certo dall'incerto, le procedure convalidate, riconducibili ad uno standard fisso, da quelle che il singolo terapeuta deve stabilire caso per caso, secondo la formula condivisibile ma generica dell'agire secondo "scienza e coscienza*" …". Ecco quindi che fanno la loro ricomparsa le "valutazioni soggettive", la "individualità del malato", l'agire secondo "scienza e coscienza".

Conclude il documento citato: "*Purtroppo di questo concetto moderno di complessità, che implica prudenza nelle convinzioni e nella prassi, consapevolezza dei limiti e dei rischi, non vi è stata, nel medico, una presa di coscienza adeguata e diffusa e ciò è da taluni ritenuto una delle cause della odierna crisi di identità della figura del medico nella società e della incerta collocazione della sua arte tra le scienze fisiche e naturali*".

Qui si capisce chiaramente dove sta proprio la "crisi di identità": il medico ha lasciato la sua antica "arte" ma non è ancora (e forse non potrà mai esserlo) uno "scienziato" a pieno titolo. Allora, anche la sua figura è in crisi agli occhi degli utenti e della società, come se il malato si sentisse abbandonato sia per la perdita della figura rassicurante del medico di famiglia, sia per la mancanza di soluzioni "scientifiche" alla maggior parte dei problemi di salute, dal raffreddore all'artrite, dall'insonnia alle infezioni ricorrenti, o simili "banalità". Si ammette che le questioni del soggetto, dell'individuo, della coscienza, dell'arte medica hanno una loro dignità al pari del progresso scientifico e tecnologico, anzi è proprio l'insufficienza epistemologica e pratica di tale progresso che le ha rilanciate nel mondo della medicina da cui parevano essere state espulse.

La realtà della malattia

Qualsiasi approccio diagnostico e terapeutico si fonda su di una particolare concezione della salute e della malattia, delle cause e dei meccanismi implicati, anche se ciò non viene direttamente e immediatamente riconosciuto da chi opera "al letto del paziente". Ecco perché la complessità della cura ha le sue radici logiche nella complessità del fenomeno malattia. Questo aspetto va approfondito, nei limiti di spazio di questo documento, perché esso serve a "collocare" la figura del medico nella giusta luce, che è la luce di un professionista al servizio del cittadino, servizio che si estrinseca nella prevenzione, diagnosi e cura delle malattie. In tale quadro si collocano anche gli sviluppi delle medicine complementari e integrate, fenomeno che va capito e valorizzato come un avanzamento di tutta la categoria, prima che criticato. Questo, fra l'altro, è stato il principale motivo che ha spinto la Federazione, a partire dal 2002, a dichiarare che le medicine complementari sono "atto medico" e a vigilare affinché venissero praticate in scienza e coscienza nel decoro della professione stessa.

Che tipo di "realtà" è la malattia? Scrive il prof. Evandro Agazzi, già professore di Filosofia della Scienza all'Università di Genova [221]: "*Nel suo senso fondamentale la malattia ha il tipo di realtà*

*di un'esperienza umana vissuta, cioè di un'esperienza esistenziale che coinvolge completamente il soggetto che la vive e, perciò, non può essere esaurita da alcuno degli aspetti che la caratterizzano. Ad esempio, è ovvio che una malattia di solito implichi un grado più o meno significativo di dolore, o che spesso comporti un danno fisico più o meno serio, tuttavia non può essere identificata correttamente né con l'uno né con l'altro di ess*i". Prosegue il prof. Agazzi: "*La medicina "scientifica" considera la malattia secondo un'ottica importante, ma parziale, che proprio per questo motivo può e deve essere integrata da altre ottiche in grado di accostare questa drammatica esperienza umana in base ad altre dimensioni. Appunto perché influenza direttamente e profondamente l'esistenza di noi stessi e di altri esseri umani che sono più o meno vicini a noi, la malattia non può evitare di suscitare quelle domande di senso che l'essere umano si pone quando il negativo fa irruzione nella sua esistenza. Tali domande possono essere dettate, in ultima analisi, dal desiderio di trovare un mezzo per espellere tale negativo (una volta comprese le sue ragioni e le sue cause), ma esse hanno inevitabilmente una portata più vasta e, per questo motivo, spesso chiamano in causa prospettive filosofiche, cosmologiche, antropologiche e religiose*".

Va ribadito che tali vedute "filosofiche" non sono in contrasto con quelle scientifiche più moderne le quali hanno posto in luce proprio il tema della complessità a partire dalle scoperte della "systems biology", la teoria dei sistemi dinamici e non lineari, la psiconeuroimmunologia, il passaggio dalla genetica "hard" all'epigenetica [148,216,222-224][63]. Anche la farmacologia con la scoperta degli effetti paradossali dei farmaci [225-227], l'immunologia con i ritmi circadiani dei linfociti e il caos delle citochine [155,217] e l'epidemiologia [228,229] sono toccate da questi sviluppi che hanno cercato di scoprire le regole della variabilità più che quelle dell'ordine fisso ed immutabile che si pensava costituissero la base di tutte le scienze.

Sul piano pratico, è necessario che l'approccio "artistico" e "complesso" alla medicina vada a coincidere con una maggiore integrazione della complessità della professione e della rivalutazione dell'individualità della persona. Questa non è affatto una posizione lontana dalla scienza, tanto è vero che la parola "complessità" compare sempre più frequentemente nei lavori scientifici e nei libri di testo. I medici sempre di più si rendono conto che le nozioni di biologia molecolare, di biochimica, di fisiopatologia, studiate a fondo nei primi anni del corso di studi, sono difficilmente applicabili al letto del paziente. La ragione fondamentale di ciò sta nel fatto che il medico si trova sempre ad applicare le nozioni biologiche generali ad un caso particolare. "*L'elemento veramente caratteristico, che fa della Clinica una scienza tutta speciale, è costituito dal fatto che essa, in primis, deve accertare in quale situazione biologica si trovi quel fenomeno unico, irripetibile sulla scena del mondo, che è il singolo malato*"[230].

---

63 Complexity science is a useful construct for physicians trying to cope with the escalating sophistication of health care and pressure to control costs. The science of complexity suggests that outcomes are not always linear or predictable. Physicians need to learn to expect unpredictability, respect autonomy and creativity, and be flexible in responding to emerging patterns and opportunities. Assessing and managing complexity in the health care environment involves understanding why medical practice is a complex adaptive system and how to work within such a system to achieve the best outcomes.

Questa è la realtà della malattia, questa è la realtà del fenomeno con cui si confronta il medico nella sua pratica quotidiana. Certo, in alcuni casi il decisionismo e la tecnica devono prevalere, in altri casi la ponderazione dei vari aspetti di cui tener conto per la decisione o semplicemente il consiglio è difficile e delicata. Questi sono i veri fondamenti della cosiddetta "alleanza terapeutica" come nuovo paradigma del rapporto tra medico e paziente. Questo atteggiamento non è né "convenzionale" né "alternativo", rappresenta semplicemente la dignità e specificità della professione medica.

La responsabilità sociale del medico e le malattie cronico-degenerative

La figura del medico ha certamente subito dei profondi cambiamenti legati alla complessificazione e diversificazione della nosologia, della tecnologia e dell'assistenza sanitaria in generale. Il medico "sapiente" di cui il paziente aveva fiducia cieca (e rispetto) è spesso oberato da incombenze burocratiche o responsabilità legali che ne ostacolano anziché favorire la professione al servizio del paziente.

Vi è un altro problema ancor più radicale: il fatto che il medico (o l'équipe medica, o il Sistema Sanitario nel suo insieme) si deve occupare non solo della singola persona, ma anche della società nel suo complesso, in cui la persona è inserita. Quella che normalmente è definita l'igiene pubblica è compito primario di alcuni medici "specialisti", ma non può essere ignorata neppure dai medici che sono "al letto del paziente". Per il caso di cui qui si tratta, esiste pure una difficoltà interpretativa: da una parte è evidente che la lotta contro le malattie infettive è parte di tale compito e che vi contribuiscono ovviamente le vaccinazioni, dall'altra è evidente che le malattie contro cui si confronta oggi il Sistema Sanitario nel suo complesso e l'igiene pubblica in particolare sono completamente diverse da quelle di tipo infettivo. Si dirà che questo stato di case è il buon risultato della riuscita lotta contro le malattie infettive a tutti i livelli e ciò è indubbiamente vero, ma resta il fatto che oggi le maggiori (pre)occupazioni dei medici, anche nella loro attività quotidiana, sono date da patologie cronico-degenerative di altro genere.

Ogni società, ogni sistema economico-produttivo, ogni civiltà ha le "sue" malattie, dipendenti dai fattori patogeni cui la popolazione è esposta e (in parte) dal substrato di suscettibilità genetico e individuale. Secondo i dati ISTAT del 2014 [64], le 10 cause di morte più frequenti in Italia sono le malattie ischemiche del cuore (75.098 casi), le malattie cerebrovascolari (61.255) e altre malattie del cuore (48.384). Ovviamente a tale tipo di mortalità concorrono diabete, ipertensione, ipercolesterolemia e altre cause legate allo stile di vita. Anche i tumori maligni figurano tra le principali cause di morte. Tra questi, con 33.538 decessi, quelli che colpiscono trachea, bronchi e polmoni, sono la quarta causa di morte in assoluto e la seconda negli uomini. Demenze e Alzheimer risultano in crescita: costituiscono la sesta causa di morte con 26.559 decessi (4,3% sul totale annuo). Le malattie croniche delle basse vie respiratorie (21.841 decessi) e il diabete mellito

64 http://www.istat.it/it/files/2014/12/Principali_cause_morte_2012.pdf

(21.536) (entrambi i gruppi con percentuale sul totale di decessi poco inferiore al 4%), occupano rispettivamente la settima e l'ottava posizione in graduatoria. Infine abbiamo il tumore del colon-retto (nona posizione, 19.202 decessi pari al 3% del totale) e il tumore maligno al seno (decima posizione, 12.137 decessi, pari al 2%). Tra i 793 decessi dei bambini (1-14 anni) prevalgono le malformazioni congenite e le leucemie. Gli accidenti da trasporto rappresentano la principale causa di morte tra 15 e 24 anni (un terzo dei 1.321 decessi nei ragazzi, un quarto dei 464 decessi nelle ragazze) seguita dai suicidi. Nelle fasce di età centrali della vita (25-64 anni), i tumori maligni sono le principali cause di morte.

A parte la mortalità, per quanto riguarda le cause di malattia, secondo il Ministero della Salute[65] le malattie reumatiche e osteoarticolari rappresentano la condizione cronica più diffusa nella popolazione italiana; secondo quanto emerge dall'Indagine Multiscopo Istat 2010 artrite/artrosi colpiscono il 17,3% della popolazione e l'osteoporosi il 7,3%. Nello stesso sito del Ministero si legge: "*Le malattie dell'apparato muscoloscheletrico sono affezioni a carattere sistemico che comportano un notevole impatto sull'autonomia e sull'abilità lavorativa dell'individuo, oltre che una riduzione dell'aspettativa di vita. Per contrastare la diffusione di queste patologie è necessario implementare opportune strategie di prevenzione primaria mediante la diffusione di interventi di contrasto alla sedentarietà e di promozione di stili di vita attivi. È altresì necessario: potenziare gli strumenti per la diagnosi precoce, sia aumentando l'informazione ai MMG, sia sensibilizzando la popolazione e i pazienti*". Il problema delle malattie reumatiche e infiammatorie croniche è acuito dalla mancanza di farmaci risolutivi, dagli effetti indesiderati di molti antiinfiammatori e dall'alto costo di quelli "biologici" di nuova generazione.

Sarebbe necessario approfondire le ricerche in questo campo, cosa che non risulta si stia facendo in modo concreto. Infatti, finora tutto il problema delle reazioni avverse ai vaccini è stato trattato con il concetto della necessaria relazione temporale con l'evento presunto avverso. Ciò permette di evidenziare, ovviamente, solo le reazioni di carattere acuto e intenso, i cui sintomi per lo più regrediscono spontaneamente, mentre è molto probabile che con tale sistema di sorveglianza sfuggano quelle croniche. Purtroppo, il caso dell'autismo ha "calamitato" tutte le attenzioni e le polemiche, al punto tale che sembra che, escluso l'autismo, il problema sia risolto.

Lo stesso problema delle "reazioni avverse" è spesso posto male, come se esistesse un "tutto o nulla" e come se il danno possa essere evidenziato direttamente a seguito della vaccinazione. In realtà, le malattie di cui si parla oggi, praticamente tutte quelle sopra menzionate, sono malattie "multifattoriali", la cui patogenesi dipende spesso da sottili e multipli squilibri, tali per cui non è facile determinare "la" causa iniziante o scatenante. Nell'insieme dei fattori molteplici che nella vita di una persona possono concorrere all'aumento dell'infiammazione cronica, allo stato attuale delle conoscenze non si può escludere che i ripetuti stimoli antigenici o aspecifici (adiuvanti) contribuiscano alla corrente nosografia della popolazione. È già avvenuto che fattori patogeni

65 http://www.rssp.salute.gov.it/rssp/paginaParagrafoRssp.jsp?sezione=situazione&capitolo=malattie&id=2654

precedentemente ignorati divenissero importanti dopo lunghe e pazienti ricerche. Ad esempio si sa che anche piccole patologie del periodonto, con il rilascio di endotossine batteriche e citochine dalla placca dentaria attraverso le gengive, producono a tempo medio-lungo peggioramento del diabete e aumento delle malattie cardiovascolari.[231].

È quindi la medicina una scienza esatta?

La risposta è semplicemente NO. Ammettendo che esistano alcune scienze più esatte (es. la matematica o la fisica), la medicina è una PRASSI che si "serve" anche delle migliori evidenze scientifiche per raggiungere lo scopo di tutelare e reintegrare la salute globale della persona. Nel processo decisionale in medicina contano, oltre alle migliori evidenze, l'esperienza personale del singolo medico, il confronto con l'équipe da cui emerge (o non emerge) un consenso, e le idee/valori del paziente-cittadino. Inoltre, le conoscenze scientifiche in qualsiasi campo e forse più di tutto in medicina sono in perenne evoluzione, come conseguenza di nuove scoperte di base e nuove evidenze epidemiologiche. Ciò è evidente al punto da essere lapalissiano in farmacologia, dove si assiste ad un continuo cambiamento del panorama dei farmaci, talvolta segnato da piccoli passi avanti (scoperte di nuovi farmaci ed abbandono di precedenti meno efficaci o più dannosi o costosi), talvolta da grosse discontinuità per la scoperta di categorie di farmaci completamente nuove e prima impensabili. Inoltre, la stessa farmacologia, l'immunologia e la virologia, sono scienze ma non si possono definire scienze "esatte", perché gli stessi scienziati in questi campi sanno quanto sia ampio il baratro della loro ignoranza. È proprio un'esperienza degli scienziati più all'avanguardia quella di scoprire la propria ignoranza: si pensi alla genetica o al biologia molecolare: Alla fine del XX secolo si pensava che il progetto genoma avrebbe consentito di conoscere tutta la sequenza del DNA e quindi possedere la "chiavi" della vita fino a comprendere tutte le malattie e almeno teoricamente fare diagnosi precise e terapie mirate. Col volgere del secolo ci si è accorti che il genoma non è una "banca" di geni fissi e immutabili, ma cambiano in continuazione (epigenetica) e soprattutto sono in relazione tra loro costruendo reti fluide e adattative.

Si sperava che con un'analisi genetica individuale si sarebbe potuta fare una mappa individuale da usare in senso predittivo, ma dopo poco più di un decennio il sogno è svanito. Certo, in medicina legale si usano le analisi del DNA, ma purtroppo al letto del paziente le nuove tecnologie hanno trovato meno applicazioni di quanto sperato. In futuro le cose cambieranno, si spera, proprio al seguito di nuove scoperte e nuove applicazioni tecnologiche, ed anche il campo dei vaccini ne trarrà beneficio per un più preciso screening dei casi a rischio di complicazioni. Sarebbe del tutto auspicabile che uno studio longitudinale accurato potesse associare una mappa genetica e trascrittomica, una tipizzazione linfocitaria, un dosaggio di citochine fatte alla nascita e in momenti diversi dello sviluppo con la comparsa di effetti avversi da farmaci in determinati sotto-gruppi di persone per i quali sarebbe progressivamente più chiaro e noto il rischio. Purtroppo questo tipo di studio longitudinale, teoricamente fattibile, non è stato ancora fatto né a chi scrive risulta sia in

programma in Italia. Si spendono miliardi per comprare farmaci e vaccini, ma forse sarebbe utile spendere qualche milione per verificare se questi indispensabili presidi della salute potrebbero essere impiegati meglio e in modo più mirato. Per il cancro viene attivamente fatto, per la medicina preventiva non viene fatto. Perché? Il motivo è semplice: nel cancro si cercano farmaci brevettabili, nella medicina della persona si ha uno scopo meno remunerativo. Infatti, la farmacovigilanza è la cenerentola delle sotto-branche della farmacologia.

È il medico uno scienziato?

La risposta è semplicemente NO. O meglio: certo ci sono alcuni medici che fanno di mestiere gli scienziati (come chi scrive) e alcuni scienziati che fanno i medici, ma costoro sono certamente una piccola minoranza. La maggior parte dei medici fanno i medici di famiglia, i pediatri, i dirigenti in ospedale, o lavorano sul territorio in mille settori. Costoro hanno a che fare con dei cittadini con i quali stipulano un contratto di assistenza o, meglio, come si dice, di alleanza terapeutica. Certo, in molti casi il medico è e deve essere un “decisionista”, soprattutto nelle discipline chirurgiche: avuto il consenso informato del paziente, il chirurgo “agisce” come a lui sembra corretto in base alla sua esperienza e alle sue conoscenze scientifiche. In altri casi la figura del medico è più del tipo di un consigliere rispetto a scelte che il cittadino da lui assistito poi farà liberamente. Il medico non può essere uno scienziato, semplicemente perché la persona umana non è fatta solo di molecole, tessuti e organi, perché i dati di laboratorio sono utili ma non sono MAI sufficienti a fare una diagnosi completa in un singolo caso, perché le radiografie vanno interpretate, perché le analisi genetiche ancora non si applicano in modo efficace e le conoscenze farmacogenomiche lasciano larghissimi margini di dubbio, perché il dolore non è uguale in tutti i malati con la stessa malattia (ammettendo che esistano due persone con la “stessa” malattia).

Se il medico fosse uno scienziato e se la scienza desse tutte le risposte in modo preciso, non ci sarebbe alcuna discussione sui vaccini, né sulle terapie “alternative”. Basterebbero delle metanalisi dirimenti e delle linee guida sicure e indiscutibili. Purtroppo né la scienza, né la pratica della medicina sono fatte così. La maggior parte delle attività quotidiane del medico e del chirurgo NON sono basate su prove indiscutibili ed evidenze certe. Tale costatazione non deve deludere, anzi deve solo indurre all’umiltà, alla prudenza, al realismo e alla ricerca, tutte qualità che i cittadini sanno certamente apprezzare.

Trattamenti di provata efficacia e medicine complementari

Spesso le diatribe sui vaccini si intrecciano con quelle sulle medicine complementari, non convenzionali o alternative che dir si voglia. Ciò si verifica per varie ragioni, non ultima il fatto che talvolta i medici che manifestano maggiori preoccupazioni per i danni da vaccino sono anche propensi a preoccuparsi dei danni dei farmaci chimici in alte dosi. Di conseguenza, tali medici si sono spesso interessati di approcci terapeutici complementari, medicina integrata e farmaci

naturali in basse dosaggi. Oggi la pratica di medicine complementari è riconosciuta a tutti gli effetti come atto medico e gli Ordini provinciali stanno istituendo gli appositi registri.

Il tema dell'integrazione in medicina, di ciò che è "convenzionale" con ciò che non lo è, riceve un'attenzione crescente dalla società civile, dalla professione medica, dalla scienza. Negli ultimi anni, la letteratura medica corrente si è molto aperta all'integrazione di conoscenze provenienti da diverse culture e quindi anche alle cosiddette medicine non convenzionali. Oltre alla letteratura scientifica, vari organismi come l'OMS, il Parlamento Europeo la FNOMCeO (a partire dal Consiglio Nazionale del 1996 fino all'accordo Stato-Regioni del 2013 che ha stabilito i criteri di accreditamento e i registri) sono istituzioni che hanno recepito tale integrazione. A Verona va citato l'Osservatorio per le Medicine Complementari, un gruppo di lavoro integrato con l'Università, sostenuto dall'Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri. Quest'ultimo ha condotto una inchiesta tra i suoi iscritti [232] e prodotto un libro ("Le Medicine Complementari") che è divenuto un punto di riferimento nazionale[233]. Su questo tema si è tenuta la relazione di apertura al convegno FNOMCeO di Terni del 2002 [234].

Senza entrare in dettaglio in tale tematica, qui si ribadisce l'importanza dell'argomento per la professione medica e per il rapporto medico-paziente, se non altro perché percentuali non indifferenti di cittadini si rivolgono a tali pratiche "alternative", spesso senza controllo medico. Dalla inchiesta dell'Ordine di Verona [232] è risultato che sono più alte le percentuali dei pazienti che si rivolgono alle medicine complementari rispetto a quelle dei medici che le praticano. Inoltre, è risultato che i medici sono molto interessati all'argomento, pur essendo una minoranza coloro che le praticano nella loro attività quotidiana. Gran parte di medici utilizzano le metodiche complementari a fianco di quelle convenzionali.

Giustamente nel codice deontologico medico sta scritto che il medico non deve sottrarre i pazienti a trattamenti di provata efficacia.[66] Tale linea direttiva generale è importante e chiara, ma le sue applicazioni nella pratica possono lasciare spazio a notevoli varianti e diverse interpretazioni. Ciò non dipende dalla scarsa chiarezza della direttiva, ma dalla difficoltà della medicina.

Schematicamente, il problema potrebbe essere sviluppato in due punti: a) quali sono i trattamenti di provata efficacia di cui si parla e b) se le terapie "non convenzionali" possono definirsi di provata efficacia o no. Per ragioni di spazio si possono trattare solo alcuni aspetti, che comunque potrebbero essere sviluppati in altra sede.

---

66 Art. 13: La potestà di scelta di pratiche non convenzionali nel rispetto del decoro e della dignità della professione si esprime nell'esclusivo ambito della diretta e non delegabile responsabilità professionale, fermo restando, comunque, che qualsiasi terapia non convenzionale non deve sottrarre il cittadino a specifici trattamenti di comprovata efficacia e richiede l'acquisizione del consenso

L'efficacia in medicina e il processo decisionale

Ricollegandoci con quanto detto nelle premesse a riguardo del paradigma della complessità, la professione medica va vista come una "prassi" utile, il cui statuto epistemologico è al confine tra "scienza" ed "arte". Tale posizione è bene espressa in un articolo comparso sul British Medical Journal [235] riguardante la medicina basata sulle evidenze. Il processo decisionale in medicina deve tener conto di questi fattori: a) conoscenze scientifiche basilari, ovvero plausibilità dell'intervento, b) prove di efficacia delle varie procedure possibili, c) aspettative del paziente, stato clinico individuale e circostanze contingenti. Un'altra definizione di EBM è "*Evidence-based practice requires clinical expertise, common sense, understanding of the circumstances and values of the patient, and judicious application of the best available evidence*" [236]. La sintesi finale e il giudizio, comunque sono sempre lasciati alla "esperienza" ("clinical expertise") del medico che ha a che fare con il singolo problema clinico, che si presenta sempre in modo nuovo e spesso imprevisto.

Di fronte a qualsiasi "azione" o "decisione" che il medico è chiamato a compiere ci sarà sempre un insieme di fattori di cui tener conto. Analizziamo in maggiore dettaglio questi fattori.

a) **Conoscenze scientifiche**. Il primo aspetto riguarda le nozioni di base sul meccanismo d'azione di una certa procedura, vale a dire se un determinato intervento diagnostico o terapeutico, posto come ipotesi di lavoro, sia logicamente giustificato dalle conoscenze scientifiche attuali, oppure se si tratta di una pura ipotesi soggettiva del medico o peggio una pratica incompatibile con la scienza. Ad esempio, se un paziente è anemico, è giustificato chiedere delle analisi del sangue; se si sospetta una infezione batterica della gola, è giustificato pensare ad una infezione batterica e prescrivere un tampone faringeo con antibiogramma (un po' meno procedere con la somministrazione di antibiotici immaginando una diagnosi "ex iuvantibus"); una cefalea persistente in assenza di altri indizi giustifica una TAC perché si può legittimamente immaginare la presenza di una neoplasia, ecc. Una volta fatta la diagnosi di una infezione batterica, le attuali conoscenze scientifiche di base giustificherebbero una terapia antibiotica. Ma questo tipo di scientificità non basta.
b) **Evidenze di effettività e di efficacia**. Non è detto che una procedura diagnostica o un intervento terapeutico certamente plausibili siano anche efficaci e/o raccomandabili. E non è neanche detto che una mancanza di plausibilità o di conoscenza sul meccanismo d'azione siano un ostacolo all'adozione di una procedura che si sia dimostrata efficace. Tutto ciò è ben noto per i farmaci: vi sono farmaci come antibiotici o cortisonici che apparentemente sarebbero "logici" - rispettivamente per infezioni batteriche e infiammazioni croniche sistemiche - i quali però nelle prove di efficacia non hanno mostrato offrire reali benefici in determinate malattie. Senza soffermarci su tale enorme questione, basti ricordare l'eccessivo uso che si fece in passato di antibiotici per le infezioni batteriche delle prime vie aeree, mentre oggi è messa persino in dubbio la loro efficacia. Molti farmaci hanno provato "sul campo" la loro efficacia

molto prima che se ne studiasse il meccanismo d'azione. Altri che apparentemente sarebbero indicati e persino vengono raccomandati, invece non sono efficaci. È il caso ad esempio del paracetamolo, che non ha alcuna efficacia nell'influenza degli adulti [237] e se usato in gravidanza provoca paradossalmente aumento di incidenza di asma nei figli [238]. D'altra parte, si trovano lavori che riportano l'efficacia (dimostrata sia in studi RCT che osservazionali nelle infezioni delle prime vie aeree e ORL) di medicinali omeopatici la cui plausibilità è considerata assente o dubbia [239-241]. Va anche precisato un aspetto molto importante anche per le discussioni sui vaccini: non c'è una prova unica e irripetibile di efficacia di un farmaco, ci sono vari gradi di evidenza, che vanno dall'analisi retrospettiva di casistiche, a studi caso-controllo, a studi osservazionali prospettici, a trials randomizzati open o i cieco (RCT), a metanalisi di RCT. In linea generale, la medicina basata sulle evidenze ha condotto a considerare che una "efficacia" sia dimostrata sperimentalmente solo in presenza di studi RCT in cui il farmaco è significativamente diverso dal placebo, mentre si preferisce usare il termine "effettività" in presenza di soli studi osservazionali. Questi ultimi infatti, e particolarmente gli studi "prima-dopo" il trattamento, sono solitamente e inevitabilmente gravati da inevitabili fattori confondenti su cui non è questo il luogo per soffermarsi ulteriormente. Va anche precisato, infine, che gli studi RCT ben impostati forniscono risultati con buona validità "interna", ma talvolta le evidenze generate sono difficili da applicare nella realtà dove il farmaco è usato in condizioni non controllate; d'altra parte gli studi osservazionali hanno minore validità interna, ma spesso forniscono indicazioni utili sul piano pratico. Questo è il caso proprio dei vaccini (utili anche se non provati rigorosamente) ma anche dell'agopuntura: tale pratica complementare ha mostrato molta effettività nella pratica tanto che è inserita nei LEA almeno per il controllo del dolore; eppure quando è stata provata in confronto con adeguati controlli ("sham acupuncture") l'efficacia è stata molto minore [242]. Simili concetti riguardano anche l'omeopatia, con diverse accezioni[243].

c) L'applicazione giudiziosa della logica scientifica e della "best available evidence" va fatta a confronto con **le circostanze attuali e i valori del paziente**. Se per i valori e le preferenze del paziente il discorso è altrettanto complesso quanto ovvio (per cui non è questo il luogo per un approfondimenti tecnico, giuridico ed etico), le circostanze possono essere molto diverse da paziente a paziente e possono anche cambiare in diversi luoghi e nel corso del tempo in base a fattori sociali, economici e sanitari. Chi si reca in missioni mediche in Paesi dell'Africa subtropicale sa bene di poter fare determinate operazioni che qui in Italia non potrebbe mai fare, in quanto comportano, pur in presenza di un sicuro beneficio, anche un alto rischio; sa bene che non può prescrivere i farmaci più efficaci perché costano troppo, sa bene che una campagna di vaccinazioni ben organizzata può salvare migliaia di vite umane, sa bene che la maggior parte delle malattie si potrebbe prevenire modificando le condizioni igieniche delle abitazioni e dell'ospedale, sa bene che certi consigli contraccettivi sono teoricamente validi e certamente efficaci ma non sono recepiti perché il maschio è abituato a fare con la donna quel che vuole. L'esempio dell'Africa è indicativo all'estremo del problema di cosa vuol dire

applicare le evidenze nella situazione concreta. Qui da noi la situazione è completamente diversa, ma molti aspetti della questione sono analoghi: se anche fosse vero che evidenze scientifiche e di efficacia raccomandassero una certa procedura diagnostica o un certo farmaco, il medico si troverebbe comunque ad avere a che fare con il singolo malato che ha le SUE convinzioni e le SUE esigenze. Viene da chiedersi se il medico debba imporre le sue opinioni o persino le provvisorie "evidenze" della scienza alla volontà e i valori del paziente o se invece non debba confrontarle con essa e arrivare ad un consiglio terapeutico condiviso. Il caso dei testimoni di Geova è particolarmente eclatante, ma problemi bioetici analoghi si possono presentare anche con credenti di altre religioni o persone non credenti che però hanno una visione del mondo diversa da quella tecno-scientifica prevalente nel mondo occidentale. Ma anche a prescindere dalle convinzioni e valori religiosi o culturali dei pazienti, vi sono situazioni in cui il medico proprio non ha un orientamento di evidenza sicura: un caso emblematico recentemente messo in evidenza è la scelta tra terapia antibiotica e chirurgia in caso di appendicite acuta non perforata[244].

Antibiotici e antiinfiammatori: trattamenti di comprovata efficacia?

I medici omeopati sono talvolta ritenuti essere dei "nemici" degli antibiotici o degli antiinfiammatori (la cosiddetta "allopatia", termine comunque in disuso) ed è possibile che talvolta li abbiano sconsigliati, preferendo consigliare rimedi omeopatici. Trattandosi di un punto importante sul piano deontologico (vale a dire se tale orientamento rappresenta una sottrazione a cure efficaci) è opportuno esaminare la questione un po' in dettaglio. La questione è: non prescrivere antibiotici o antiinfiammatori e sconsigliarli - magari consigliando invece rimedi naturali e cambiamenti dello stile di vita - significa sottrarre il malato a terapie di provata efficacia? La questione è posta qui come emblematica di un problema generale, in riferimento ai farmaci più "efficaci" e popolari tra quelli conosciuti, ma potrebbe applicarsi, con le varianti del caso, a molte altre terapie mediche (quelle chirurgiche in genere pongono problemi di decisione molto diversi).

Inutile dire che gli antibiotici sono i farmaci più adatti a curare le infezioni batteriche. Si sa che tali farmaci hanno salvato milioni di vite umane e anche oggi sono un presidio indispensabile in molte situazioni. Forse che da questo si dovrebbe dedurre che chi avesse dei dubbi sull'impiego generalizzato degli antibiotici nelle infezioni batteriche dovrebbe essere considerato un "eretico" o chi consigliasse un uso ridotto al minimo (solo ai casi gravi e di urgenza) dovrebbe essere incriminato come un ignorante che disconosce le grandi conquiste della scienza?

A questo proposito è interessante osservare come si è evoluta la scienza medica negli ultimi decenni. Quindici anni fa un medico che avesse detto a un paziente di non usare antibiotici nella faringotonsillite con placche bianche in gola, in età pediatrica, magari consigliando uno sciroppo omeopatico, sarebbe stato criticato (o persino perseguito legalmente) in quanto avrebbe privato i pazienti di terapie di "provata efficacia". Oggi invece dovrebbe essere criticato un medico che consigliasse di usarli nella faringotonsillite come primo approccio senza un tampone faringeo di

supporto (che abbia confermato si tratti di un caso di streptococco beta emolitico di gruppo A e non un virus come quello della mononucleosi, o un batterio resistente). Infatti, la pratica medica ha gradualmente raggiunto la convinzione che l'uso sistematico degli antibiotici non è più "evidence-based"[67] e che induce le resistenze con un danno all'intera società. Gli antibiotici generano un "effetto-gregge" inverso: più se ne usa e peggio è.

Le linee guida raccomandano anche: "*Poiché i segni e sintomi di faringotonsillite streptococcica si sovrappongono in modo estensivo con altre cause infettive, si raccomanda di non formulare una diagnosi eziologica basata sui dati clinici*"; ed anche: "*Un ritardo nell'inizio della terapia antibiotica fino a 9 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi non comporta alcun incremento del rischio di complicanze o di fallimento terapeutico o di ricorrenze*". In un lavoro internazionale che riporta le line-guida del NICE (National Institute for Care Excellence) si legge che l'antibiotico è consigliato solo in caso di "*Pre-existing comorbidities, older than 65 years with acute cough and two or more of the following, or older than 80 years with acute cough and one or more of the following: hospitalization in the previous year; diabetes; history of congestive heart failure; current use of oral glucocorticoids". "In other cases (acute otitis media, acute sore throat/pharyngitis/acute tonsillitis, common cold, acute rhinosinusitis or acute cough/acute bronchitis) NICE advocates a no prescribing or delayed prescribing strategy. Most URTIs are self-managed. Patients who do seek consultations often benefit from reassurance, education and instructions for symptomatic home treatment*"[245]. Eppure, un recente studio fatto su 28.511 episodi di faringotonsillite curati da un totale di 125 pediatri in Israele (nazione con uno tra i migliori sistemi sanitari) ha trovato che le linee guida che sconsigliano l'uso degli antibiotici sono state seguite solo nel 50% dei casi.[246]. A noi sono noti dati sulla prescrizione di antibiotici da parte dei pediatri italiani, ma sarebbe interessante raccoglierli. Molti si sono chiesti come fare a modificare le abitudini errate dei medici nell'eccessivo e inappropriato uso di antibiotici e sono state messe in atto molte iniziative di informazione, sensibilizzazione e audits [247,248] .

Ma anche il paracetamolo potrebbe e dovrebbe essere messo in discussione. La febbre è comunemente attenuata con i farmaci antipiretici come un mezzo per trattare i sintomi spiacevoli di malattie infettive: chi non consiglierebbe antiinfiammatori e antipiretici per curare i sintomi dell'influenza? Eppure, i medici che ricordino nozioni di patologia generale sanno bene che la febbre è un meccanismo di guarigione, lo si insegna in tutti i corsi. Quindi, è del tutto plausibile che l'impiego comune del paracetamolo (considerato farmaco "sicuro" se usato nei dosaggi giusti, anche se è frequente che vengano superati i dosaggi consigliati[249]) non rappresenti certo una terapia logica e scientificamente valida come primo approccio (a meno di casi estremi in cui vi sia il rischio di convulsioni). Eppure di tale farmaco popolare viene fatto eccessivo uso: senza considerare che esso è venduto come farmaco da banco e considerando solo le ricette mediche, da una inchiesta USA risulta che 1 paziente su 4 riceve sovradosaggi[250]. Ma la questione è di

---

67 Vedi ad esempio le recenti linee guida della SIPPS: http://www.sipps.it/pdf/lineeguida/faringotonsillite.pdf

più ampia importanza anche a prescindere dal rischio di sovradosaggi: recenti prove accurate e in doppio cieco hanno dimostrato che il paracetamolo non ha alcun effetto sui sintomi dell'influenza [237] né (ovviamente) sulla carica virale. Uno studio in doppio-cieco e controllato con placebo, condotto su volontari sani cui era stato somministrato rinovirus tipo 2 per via nasale, ha dimostrato che l'uso di aspirina e paracetamolo è stato associato con la diminuzione di anticorpi sierici neutralizzanti il virus ($P < 0,05$ vs placebo) e un aumento dei sintomi e segni nasali ($P < 0,05$ vs placebo)[251].

Ancora più preoccupante è il fatto che sta emergendo un potenziale effetto negativo della soppressione della febbre, che diventa evidente a livello di popolazione: ridurre la febbre può aumentare la trasmissione di infezioni associate. Infatti riducendo i sintomi, la terapia antiinfiammatoria e antipiretica aumenta la circolazione delle persone ancora portatrici e quindi la circolazione dei virus e dei germi in genere. Un vantaggio sui sintomi individuali si ripercuote in un danno alla collettività. Un "effetto-gregge inverso" di cui pochi parlano. È stato suggerito che l'uso ampio di farmaci antipiretici rischia di portare a più malattie e morte di quelle che ci si aspetterebbe in una popolazione che non è stata esposta a tali terapie farmacologiche antifebbrili. [77] Tali autori hanno raccolto i dati disponibili per stimare le grandezze di questi effetti per l'influenza stagionale. Secondo i modelli usati la soppressione febbre aumenterebbe il numero previsto di casi di influenza e di morti negli Stati Uniti: per una pandemia influenzale, l'aumento stimato è del 1% (95% CI: 0,0-2,7 %), mentre per l'influenza stagionale l'aumento stimato è del 5% (95% CI: 0,2-12,1%).

In base a tali evidenze, risulta quanto meno giustificabile l'incertezza dei medici sulla prescrizione di antibiotici e di antiinfiammatori in molte comuni condizioni cliniche. Nelle prossime sezioni cercheremo di dimostrare come risulta anche plausibile il consiglio del medico, dopo opportuna valutazione del caso, di ricorrere a terapie omeopatiche in un'ottica di integrazione. Tali terapie, contrariamente a quanto comunemente si ritiene, non sono solo dei "buoni placebi" ma sono sostenute da discrete evidenze cliniche (almeno con studi osservazionali o comparativi) e discreta plausibilità scientifica.

Medicina integrata

La complessità della prassi medica si rispecchia nel concetto di medicina integrata, una veduta che si sta affermando in tutti i Paesi in cui la medicina scientifica ha raggiunto livelli di eccellenza. Quasi tutti i grandi ospedali oncologici americani hanno un servizio di medicina integrata. In Italia tali servizi sono presenti in modo scarso e difforme in alcune Regioni.

Un'efficace definizione di cosa intende la letteratura corrente per "integrazione" si trova in un editoriale intitolato "Integrated medicine" e pubblicato dal British Medical Journal nel gennaio 2001[252]: "*La medicina integrata è praticare la medicina in modo da incorporare elementi delle pratiche complementari ed alternative nei piani preventivi e terapeutici, a fianco dei più solidi*

metodi diagnostici e terapeutici ortodossi". In altre parole, la motivazione fondamentale di un eventuale processo d'integrazione è la possibilità di adeguare tecniche diagnostiche e proposte terapeutiche ai mutati bisogni sanitari della popolazione.

L'aumento della comunicazione planetaria ha ridotto i confini tra le diverse culture di diversi continenti ed è in corso una sorta di "osmosi" per cui la medicina occidentale viene diffusa in oriente e quella orientale in occidente. La medicina convenzionale ha puntato su soluzioni tecnologiche molto costose, che hanno ottimi risultati ma non toccano larghe fasce della popolazione, in una situazione in cui si assiste all'allungamento della vita media ed al cambiamento nella prevalenza delle malattie, con la grande crescita delle malattie croniche e degenerative, per non parlare di quelle iatrogeniche. Oggi ci si rende conto della necessità di un intervento attuato su più piani, da quello preventivo come aggiustamenti dietetici e tecniche di rilassamento, a quello high-tech. Si prende sempre più coscienza che di fronte al malato il medico si trova a dover operare ad un livello ben più complesso di quello derivante dalle attuali conoscenze scientifiche e tecnologiche.

Queste basi epistemologiche e storiche portano anche alla rivalutazione degli approcci clinici complementari [219] e alla opportunità di perseguire percorsi di integrazione piuttosto che di mutua esclusione. Ad esempio, in un trattamento integrato del cancro, un paziente potrebbe avere una cura con agopuntura di sintomi come nausea e vomito seguenti a chemioterapia, in modo da evitare l'assunzione di antiemetici. Tecniche di rilassamento e gruppi di supporto psicologico possono essere usati in pazienti per ridurre lo stress, migliorare l'umore e quindi plausibilmente per aumentare il sistema immunitario (simili approcci sono utili anche nel trattamento della malattia coronaria e dell'ipertensione). In altri casi, di solito in patologie più semplici, si tratta di scegliere una sola opzione terapeutica tra quelle disponibili, tenendo conto delle conoscenze scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia, ma anche delle preferenze del paziente e dei costi. Anche l'omeopatia, se utilizzata in modo da non sostituire cure sicuramente efficaci e necessarie in casi acuti gravi, può avere un suo ruolo nelle più comuni patologie come quelle delle vie aeree superiori e otorinolaringoiatriche[253].

Società di Omeopatia e Medicina Integrata

In Italia la Medicina "integrata" è stata promossa da una Società (SIOMI) nata con tale obiettivo, il cui "Manifesto" è stato presentato nel 2011 a Firenze da Simonetta Bernardini, Andrea Dei, Ivan Cavicchi, Francesco Macrì, Guido Giarelli, Alfredo Zuppiroli. La Presidente della Società in tale occasione ha dichiarato che "*I tempi sono maturi per costruire una grande casa comune, la Casa della Medicina Integrata trasformando, finalmente, la guerra tra medicine in alleanza tra più modi di promuovere o recuperare la salute con un occhio attento alla complessità dell'individuo e un altro*

alla necessità di un approccio interdisciplinare rigoroso nei metodi e nelle necessarie verifiche scientifiche".[68]

Entrando nel dibattito sulle vaccinazioni, il 26 ottobre 2015 la SIOMI ha emesso una nota interessante che riportiamo integralmente[69]: "*La Società italiana di omeopatia e medicina integrata è favorevole alle vaccinazioni ritenute una valida arma contro malattie che possono essere debellate. Tuttavia occorre fare alcune precisazioni nell'interesse dell'indipendenza dalle logiche industriali che non ci riguardano, nel rispetto dei cittadini e della loro corretta informazione e nel rifiuto di ideologie e di desueti paternalismi in medicina*.

- *Non è vero che i vaccini sono innocui; essi possono avere effetti collaterali anche gravi che devono essere illustrati chiaramente ai cittadini prima della vaccinazione consegnando loro il foglietto di istruzioni affinché essi possano dare un reale consenso informato alla vaccinazione di se stessi o dei loro figli*.

- *I danni prodotti dalle vaccinazioni sono sottostimati a causa di una irragionevole e pericolosa tendenza di alcuni medici a negare i danni correlabili con la vaccinazione. Tale tendenza, che è lesiva del rapporto di fiducia indispensabile in medicina, allontana il cittadino dal medico vaccinatore e dai vaccini.*

- *L'interesse della collettività non può annullare l'interesse del singolo individuo. È necessario rispettare la salute del singolo evitando pratiche di dubbia ispirazione medica come vaccinare bambini non in perfette condizioni di salute privilegiando le esigenze del calendario piuttosto che quelle richieste dalla situazione clinica del singolo individuo.*

- *Occorre instaurare una relazione chiara con il cittadino rinunciando a comportamenti paternalistici che non sono più accettabili in Medicina.*

- *Auspichiamo che la recente attenzione riservata alle vaccinazioni serva a rivedere la politica aziendale delle Aziende produttrici e quella sanitaria dei medici i quali, entrambi, si sono del tutto disinteressati della perdita dei vaccini monocomponente. La situazione attuale che passa sotto silenzio è tale per cui, essendo stati tolti dal commercio da anni i vaccini monocomponente, una persona che abbia già contratto e risolto una malattia infettiva (es: rosolia o parotite) deve rivaccinarsi anche per quella malattia per potersi vaccinare, ad esempio, per il morbillo. Tale costrizione, che ha come unica giustificazione logiche commerciali, allontana i cittadini dalle vaccinazioni".*

Queste note hanno il tono di una posizione equilibrata e non ideologica, percepibile anche dalle raccomandazioni ragionevoli come l'ultima.

---

68 http://www.siomi.it/la-medicina-integrata-ha-il-suo-manifesto/
69 http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=32681

Necessità di ricerca

La ricerca scientifica rigorosa fornisce il punto di partenza più logico e corretto per qualsiasi discorso sull'integrazione culturale e professionale, nonché, in futuro, la strada obbligata per eventuali possibilità di un riconoscimento di alcune terapie tra le materie insegnabili all'Università e tra le prestazioni del SSN. Essa dovrebbe rappresentare la prima fonte per aumentare le conoscenze sia della classe medica sia del pubblico a riguardo delle MNC. Il problema è che, da un punto di vista del contributo alla fattibilità dell'integrazione, la ricerca scientifica si trova in una situazione iniziale o intermedia: chi volesse sostenere che le medicine complementari "funzionano" lo potrebbe fare con un discreto sostegno sperimentale; chi partisse da una posizione di scetticismo, non sarebbe ancora convinto. La situazione di incertezza su molte pratiche e medicinali è un dato reale e ciò conferma la necessità di ulteriori ricerche. È comunque difficile e forse scorretto dare un giudizio globale e prendere posizioni generalizzanti su un campo così eterogeneo.

Sul piano metodologico, bisogna tener conto che le prove dell'efficacia si basano su tante esperienze che si accumulano nel tempo (ciò vale per ogni forma di medicina). Per esempio, l'omeopatia ha un enorme bagaglio di prove sperimentali; essa è stata la prima disciplina medica in assoluto ad effettuare sistematicamente gli esperimenti dei farmaci sull'uomo sano, sin dai primi decenni dell'Ottocento. Certo, gli omeopati nella tradizionale sperimentazione non hanno fatto dei trials clinici randomizzati e controllati (RCT), con la statistica come si richiede oggi, ma hanno riempito riviste mediche e grossi libri ("materie mediche") con innumerevoli osservazioni, che sarebbe scientificamente scorretto scartare solo perché non corrispondenti agli standard di oggi. Inoltre, va considerato il fatto che l'"esclusione" drastica e a priori, cioè la pretesa di una prova preventiva di efficacia assoluta, delle medicine cosiddette non convenzionali (vedi ad esempio il problema dei LEA) rischia fortemente di rallentare se non di impedire la ricerca scientifica. Una pratica medica va valutata secondo la sua effettività pratica e secondo le ricadute sulla salute pubblica a medio e lungo termine. Certamente questo vale anche per le vaccinazioni.

L'Osservatorio Medicine Complementari di Verona, in collaborazione con l'Università e medici della Società Omeopatica Veronese (Riconosciuta dalla Regione Veneto) ha portato avanti in questi anni varie ricerche di tipo osservazionale e rassegne che hanno dato risultati promettenti [204,205,253-256], su cui non c'è qui lo spazio per soffermarsi. Incidentalmente, va ricordato che l'omeopatia, associata alle cure convenzionali, ha mostrato una buona effettività nel caso della periodontite cronica [257,258]. Da citare, fra gli altri, anche un interessante lavoro multicentrico, prospettico ed osservazionale, che comparò l'efficacia dell'omeopatia con la medicina convenzionale [259]. Trenta medici convenzionali in sei cliniche in quattro Paesi seguirono una serie di pazienti con almeno una delle seguenti tre problematiche: patologie del tratto respiratorio superiore incluso allergie; patologie del tratto respiratorio inferiore incluso allergie, patologie dell'orecchio. Furono analizzate 456 visite di pazienti: 281 ricevettero omeopatia, 175 medicina

convenzionale. La risposta al trattamento (guarigione o un miglioramento notevole dopo 14 giorni di trattamento) era 82.6% fra i pazienti che hanno ricevuto omeopatia e 68% fra quelli riceventi medicina convenzionale. Gli eventi avversi nel gruppo di terapia convenzionale erano 22.3% vs. 7.8% nel gruppo di omeopatia. 79 % dei pazienti trattati con omeopatia erano molto soddisfatti contro 65.1% di quelli riceventi trattamento convenzionale. In conclusione, l'omeopatia sembrò essere più efficace della cura medica convenzionale nel trattamento di pazienti con queste tre condizioni, ma poiché la prova non fu randomizzata, le conclusioni devono essere prese con cautela.

Omeopatia: solo buon placebo?

Il caso dell'omeopatia è esemplare per esemplificare una serie di equivoci diffusi in campo medico e spesso non basati su evidenze. Qui ovviamente non si farà una rassegna su questo popolare metodo terapeutico (secondo la recente indagine dell'EURISPES i medicinali omeopatici sono usati da circa 10 milioni di Italiani),[70] ma si intende illustrare aspetti importanti per il caso della libertà terapeutica basata su informazioni corrette.

La credenza prevalente tra i medici è che l'omeopatia sia equivalente ad un buon placebo e che la si possa usare a patto di non sottrarre il malato a terapie scientifiche "efficaci". Si ritiene che per lo stesso motivo sui medicinali debba essere posta la dicitura "senza indicazioni terapeutiche approvate". Spesso si tende ad equivocare tale dizione suggerendo che ciò significa che il medicinale non sia efficace, mentre la dicitura significa solo che le indicazioni terapeutiche non sono approvate dall'AIFA con la procedura ordinaria ma solo registrate con una procedura semplificata che richiede buona fabbricazione ma non la prova canonica di efficacia (studio clinico controllato con placebo). Esistono moltissime prove che i medicinali omeopatici non siano assimilabili al placebo, a partire da studi fisico-chimici, studi su animali e persino studi di biologia molecolare. Tre rassegne recenti sono state pubblicate dal gruppo di ricerca operante presso l'università di Verona, Dipartimento di Medicina [260-262]. In tali lavori sono raccolti i risultati di decine di gruppi di ricerca che lavorano su tale frontiera.

L'idea che l'omeopatia sia, tutt'al più un "buon placebo" [263] o "acqua fresca" [264] non è assolutamente "evidence-based". Infatti, la diffusa opinione omeopatia=placebo è riconducibile essenzialmente ad un lavoro pubblicato da Lancet nel 2005 [265], che poi è stato molto citato assieme all'Editoriale intitolato "The end of homeopathy" [266]. In realtà tale lavoro non dimostrava affatto tale equazione, anzi riportava una discreta efficacia dell'omeopatia rispetto al placebo nei migliori 21 studi selezionati. Che l'interpretazione degli autori del lavoro pubblicato da Lancet, molto amplificata dai mass-media, fosse tecnicamente sbagliata (esclusione finale di molti lavori senza valido motivo, e soprattutto l'uso scorretto del funnel plot) è stato ampiamente dimostrato

70 Oltre un italiano su 5 (21,2%) fa uso di medicinali non convenzionali (+6,7% rispetto al 2012). L'omeopatia è la cura alternativa più diffusa (76,1%). http://www.eurispes.eu/content/eurispes-rapporto-italia-2017-la-sanit%C3%A0-bocciata-da-met%C3%A0-degli-italiani-oltre-un-terzo-34-ha

negli anni successivi da esperti indipendenti [267-270], ma le smentite sono state ignorate. Successivamente altri “rapporti” come quello di commissioni istituite dal “Parlamento Iglese” o dal “Governo Australiano” (composte da personaggi di dubbia competenza e indipendenza) hanno proseguito nel tentativo di “demolizione” dell’omeopatia, ma senza portare sostanziali contributi scientifici e venendo poi confutate da esperti della materia[71]. Viceversa, una recente meta-analisi pubblicata da una rivista non omeopatica ha dimostrato una piccola ma statisticamente significativa differenza in favore dell’omeopatia rispetto al placebo [243,271]. Recentemente sono stati pubblicati vari lavori, anche in doppio cieco, dimostranti l’efficacia dei medicinali nei campi molto comuni delle infezioni delle prime vie aeree[239,240,253,272]. I lavori recensiti su PubMed sono attualmente circa 6.000, mentre nel 2001 (alla pubblicazione del libro sulle Medicine Complementari) erano circa 1.500. Ovviamente non tutti i lavori sono positivi, cosa che accomuna l’omeopatia con qualsiasi altra farmacologia, ma sono sufficienti a inserire questa disciplina tra quelle che hanno dignità di scienza.

È stato pubblicato uno studio per paragonare l'efficacia e i costi di due strategie di trattamento (“strategia omeopatica” contro “strategia antibiotica”), usate nella routine medica pratica da allopati e omeopati, nel trattamento di rinofaringite acuta ricorrente nei bambini [273]. Dati da un’ampia serie di pazienti, osservati clinicamente per 6 mesi, sono stati analizzati e raggruppati secondo il tipo di medicina prescritto, gli episodi di rinofaringite acuta, complicazioni, e gli effetti avversi. Sono stati anche valutati i costi medici come consultazioni mediche, prescrizioni di medicina, prescrizioni per ulteriori prove. La strategia omeopatica ha prodotto risultati significativamente migliori rispetto alla strategia antibiotica in termini di numero di episodi di rinofaringite (2.71 vs. 3.97, $P < 0.001$), numero di complicazioni (1.25 vs. 1.95, $P < 0.001$), e qualità della vita (risultato globale: 21.38 vs. 30.43, $P < 0.001$), con costi medici diretti più bassi in favore dell’omeopatia (€88 vs. €99, $P < 0.05$). Gli autori hanno suggerito che l'omeopatia può essere un'alternativa economica ad antibiotici nel trattamento di rinofaringite infantile ricorrente. Chiaramente, queste conclusioni dovrebbero essere confermate o provate se sbagliate con studi randomizzati su gruppi omogenei di pazienti. Sono qui riportate per indicare come esista una letteratura di studi osservazionali fortemente indicativi del fatto che l’approccio omeopatico (a prescindere dal fatto se sia un placebo o meno) dia in pratica dei buoni risultati.

In un altro studio multicentrico (non-randomizzato) sono stati esaminati i risultati della terapia convenzionale e omeopatica in pazienti con comuni sintomi come mal di gola, dolore alle orecchie, tosse, reclutati in 57 ambulatori in Austria (8), Germania (8), Paesi Bassi (7), Russia (6), Spagna (6), Ucraina (4), Regno Unito (10) e Stati Uniti (8). Il criterio di esito primario era il tasso di risposta dopo 14 giorni di terapia. Sono stati valutati 1.577 pazienti, di cui 857 hanno ricevuto rimedi omeopatici (H) e 720 trattamenti convenzionali (C). La maggior parte dei pazienti in entrambi i

71 Molta documentazione su questi casi si trova nel sito dell’Homeopathic Research Institute, un Centro indipendente dedicato alla ricerca scientifica in omeopatia: https://www.hri-research.org/about-hri/

gruppi ha riferito recupero completo o importante miglioramento. L'odds ratio aggiustato (OR) del criterio di esito primario non era differente tra i due gruppi, né c'erano differenze tra i gruppi di diversa età. Tuttavia, insorgenza di miglioramento entro i primi 7 giorni dopo il trattamento era significativamente più veloce col trattamento omeopatico sia nei bambini (p = 0,0488) e adulti (p = 0.0001). Le reazioni avverse al farmaco erano segnalate più frequentemente in adulti del gruppo convenzionale rispetto al gruppo omeopatico (C: 7,6%; H: 3,1%, p = 0,0032), mentre nei bambini la comparsa di reazioni avverse al farmaco non era significativamente differente (H: 2.0 %; C: 2,4%, p = 0,7838). In conclusione, in cure primarie, il trattamento omeopatico per disturbi acuti respiratori e delle orecchie non era inferiore al trattamento convenzionale [274].

Altri lavori in tali comuni patologie delle vie respiratorie superiori e otorinolaringoiatriche sono riassunti in rassegne specifiche [253,275-284]. Dal punto di vista più rigoroso, tutta la letteratura non consente ancora di "raccomandare" sistematicamente e ufficialmente l'omeopatia per le condizioni qui citate, ma non consente neppure di escludere che possa portare un beneficio in molti casi. Ciò è particolarmente importante per quelle condizioni in cui non esiste un trattamento sicuro e risolutivo o in cui esiste intolleranza ai farmaci convenzionali.

Il Parlamento Europeo e il Consiglio d'Europa[72] hanno chiesto di *"assicurare ai cittadini la più ampia libertà di scelta terapeutica e il più alto livello di informazione sull'innocuità, qualità ed efficacia di tali medicine, invitando gli Stati membri a regolarizzare lo status delle Medicine complementari in modo da garantirne a pieno titolo l'inserimento nei Servizi sanitari nazionali"*; la Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici (FNOMCeO) fin dal 2002 con le "Linee Guida su Medicine e Pratiche Non Convenzionali", e poi di nuovo nel 2009, ha riconosciuto *"per il loro rilievo sociale"* le Medicine Complementari e Non Convenzionali, che ormai costituiscono "atto medico" secondo l'art. 15 del Codice di Deontologia Medica.[73]

Raccomandazioni, obblighi o sanzioni?

I cittadini sono preoccupati, come dimostrano le prese di posizioni del CODACONS. Vi sono gruppi di cittadini auto-organizzati che amplificano le preoccupazioni e ne fanno una ragione di impegno civile, che ovviamente viene giudicato distorto e sproporzionato dalle autorità competenti e da società scientifiche. Di fronte a questo fenomeno sarebbe miope continuare a pensare che la scienza dice il contrario di ciò che pensano i cittadini. Qui è in gioco qualcosa di più della "verità scientifica" (peraltro inesistente) contro il parere di alcune minoranze di cittadini fanatici (parere invece esistente). È in gioco il rapporto tra istituzioni e cittadini che non sono due entità separate e non comunicanti: le istituzioni sono al servizio dei cittadini (e anche delle minoranze) e i cittadini sono "dentro" le istituzioni. I medici potrebbero giocare un ruolo importante di mediazione e come vettori di ragionevolezza.

---

72 Rispettivamente nella Risoluzione n. 75/97, e nella Risoluzione n. 1206/99.
73 https://portale.fnomceo.it/fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=115184

È significativo che tra gli obiettivi del piano vaccinale 2017-19 vi sia "*Attivare un percorso di revisione e standardizzazione dei criteri per l'individuazione del nesso di causalità ai fini del riconoscimento dell'indennizzo, ai sensi della legge 210/1992, per i danneggiati da vaccinazione, coinvolgendo le altre istituzioni competenti (Ministero della Difesa)*".[74] Mentre si auspica che ciò venga effettuato quanto prima, proprio al fine di tutelare il cittadino che ha fatto una scelta di rischio consapevole e responsabile, si deve constatare che tale argomento è ancora incerto e deve essere quindi revisionato. Si tratta, in altre parole, di una conferma indiretta delle preoccupazioni dei medici che si trovano quotidianamente di fronte alle domande, espresse e inespresse, dei pazienti che devono effettuare la scelta, o che sono costretti a farla.

I medici sono cittadini come gli altri, anche se come tecnici devono sapere qualcosa in più che deriva dalla conoscenze scientifiche e dall'esperienza personale. Anche i medici pertanto possono nutrire le stesse preoccupazioni dei cittadini, che vanno filtrate attraverso una valutazione dei costi e dei benefici come si è detto. Resta il fatto che in tanti campi tale filtro non è così sicuro e quindi possono legittimamente comprendere simili preoccupazioni dei normali cittadini. Nella maggior parte dei casi le esitazioni saranno ridotte dal filtro di conoscenze applicato. In altri casi è possibile che le preoccupazioni dei medici possano invece essere aumentate proprio dalle conoscenze acquisite a riguardo delle molteplici cause e dei meccanismi di patologia, dalla applicazione del principio di precauzione e, perché no?, dalla stessa esperienza di alcuni che è diversa da quella di altri.

La storia della vaccinazione anti-epatite B insegna: essa fu introdotta dal ministro e dai suoi esperti funzionari a seguito di pressioni e tangenti. Oggi possiamo stare sicuri? Sicuramente più di un tempo, ma è lecito nutrire delle preoccupazioni? Chi scrive ritiene che porre dei dubbi, se si è liberi da conflitto di interesse e lo si fa secondo i canali e nelle modalità corrette, sia una opera utile alla società stessa.

Nel frangente di un acceso dibattito nella società e pendenti proposte di rendere le vaccinazioni obbligatorie più di quanto siano ora, o persino aggravare le sanzioni per i medici dissenzienti, l'Ordine dei Medici ChO potrebbe rappresentare un luogo di libertà e di mediazione. Esistono fondate ragioni per ritenere che se ciò non fosse ne verrebbe sminuita la figura del medico di fronte alla popolazione che attende consigli prudenti e documentati per formare il proprio consenso informato ad una pratica utile e necessaria. Tutto ciò che ha a che fare con propaganda, falsità, esagerazioni, forzature, sanzioni, obblighi e divieti dovrebbe essere lasciato in secondo piano per la semplice ragione che la stessa scienza, spesso invocata a favore del vaccino, non fornisce risposte definitive e dirimenti sui casi di cui si discute. Esistono forti tendenze nei mezzi di comunicazione a trattare la questione come se fosse un problema politico e di schieramenti "PRO" e "CONTRO" e i medici potrebbero divenire partecipi e vittime di tali schieramenti. Di ENTRAMBI gli schieramenti. Per questo la discussione tra i medici, compresi i loro organi rappresentavi

74 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf

dovrebbe restare aperta e leale, senza forzature delle opinioni. Va tenuto conto che è in corso una battaglia fortissima e legata a enormi interessi commerciali di cui i mass media spesso sono portatoriOccorre quindi mantenere il massimo di obiettività, imparzialità, sereno confronto delle idee che come sempre sono plurime.

Obbligatorietà?

Il Veneto, che è la nostra Regione, si è distinto per il coraggio e la lungimiranza nel rendere le vaccinazioni raccomandate ma non obbligatorie, a rispetto della dignità e della responsabilità del cittadino. Finora tale scelta è stata premiata e il sistema ha ben funzionato.

Il 16.10.2015, il dr Massimo Valsecchi, già responsabile del Servizio Igiene Pubblica della ULSS 20 di Verona, indirizzò una lettera aperta al ministro Lorenzin opponendosi alla ventilata proposta di introdurre una generale obbligatorietà delle vaccinazioni. In sintesi, veniva sostenuto che le allarmate segnalazioni dell'ISS di un calo della copertura vaccinale non corrispondevano alla realtà del Veneto (dove la vaccinazione non è obbligatoria). Infatti la copertura aggiustata dei residenti nati dallo 01\01\2000 allo 01\01\2014 (n=61.1980) è, infatti, del 95,51 % per la poliomielite (ciclo completo) e del 93,59 % per il morbillo (prima dose).(rilevamento del 19\10\2015).

DIFTERITE, TETANO, PERTOSSE, POLIOMIELITE, EPATITE B, HAEMOPHILUS INFLUENZAE (3 DOSI) E MORBILLO ULSS 20. COPERTURE AGGIUSTATE PER DIFTERITE, TETANO, PERTOSSE, POLIOMIELITE, EPATITE B, HAEMOPHILUS INFLUENZAE (3 DOSI) E MORBILLO (1 DOSE) A 24 MESI - COORTI DI NASCITA 2008-2012 DEI RESIDENTI

	DIFTERITE	TETANO	PERTOSSE	POLIO	EPATITE B	HAEMOPHILIS	MORBILLO
2008	96,5%	96,5%	96,3%	96,3%	96,1%	95,7%	90,5%
2009	94,9%	94,9%	94,8%	94,8%	94,8%	94,2%	91,9%
2010	94,3%	94,3%	94,2%	94,2%	94,1%	93,6%	90,7%
2011	95,0%	95,0%	95,0%	95,1%	95,0%	94,7%	91,7%
2012	93,6%	93,6%	93,6%	93,6%	93,4%	93,2%	88,5%

Questi livelli garantiscono una buona protezione immunitaria complessiva della popolazione infantile e rendono ragione dell'assenza di epidemie di rilievo, malgrado il calo delle coperture registrate per le coorti annuali così come è chiaramente evidenziato dalla tabella seguente dove si evidenzia che i residui casi di morbillo che registriamo sono, tranne le rare eccezioni di bambini non vaccinati, concentrati in età adulte, nelle coorti, cioè, che non sono state vaccinate.

Sulle motivazioni che inducono i genitori a ritardare la vaccinazione dei loro figli riferisce l'Indagine sui determinanti del rifiuto vaccinale nella Regione Veneto (iniziata il 1 giugno 2009 e conclusa il 31 maggio 2011), condotta per conoscere le caratteristiche della popolazione rispetto alle vaccinazioni ed analizzare i diversi fattori che concorrono al rifiuto totale o parziale dell'offerta vaccinale. Fra le risposte alle domande poste ad un blocco consistente di genitori che avevano scelto di non vaccinare i propri figli, hanno raggiunto un punteggio molto elevato (più di 4,5 su un totale di 5):

 Le vaccinazioni sono fatte su bambini troppo piccoli, bisognerebbe farle quando sono un po' più grandi.

 Spesso gli effetti gravi al vaccino vengono tenuti nascosti.

 Gli operatori dei servizi vaccinali forniscono informazioni solo sui benefici e non sui rischi.

A queste stesse domande, hanno risposto positivamente un numero considerevole (pur non maggioritario) anche dei genitori che avevano scelto di vaccinare i loro figli. Di fronte a questa situazione il dr. Valsecchi riteneva che il ventilato tentativo di incrementare le adesioni vaccinali ricorrendo ad un filtro coercitivo da esercitare a livello scolastico sia, in realtà, inefficace.

Oltretutto essa è già stata tentata in questo Paese ed è, immediatamente, stata bloccata con un ricorso alla Corte Costituzionale che ha sancito che il diritto alla salute e quello all'istruzione si equivalgono come valori costituzionali e che, di conseguenza, non è possibile impedire l'accesso a scuola ai bambini non vaccinati.

Il dr. Valsecchi scriveva anche che "*non è chiaro perché la coercizione a livello scolastico dovrebbe essere più efficace di quella più generale in atto su quasi tutto il territorio nazionale. Forse gli ostinati sostenitori dell'obbligo per legge (4 vaccinazioni sulle 14/15 che vengono offerte dal SSN) preferiscono non ricordare che dove l'obbligo è in atto, i genitori renitenti non vengono, in realtà, forzati a vaccinare i loro figli ma, molto più prosaicamente, a pagare una multa. Si ottiene così solo il risultato di marcare pesantemente l'aspetto politico illiberale dell'iniziativa senza ottenere il risultato sanitario desiderato*".

Dieci anni di sospensione dell'obbligo vaccinale in Veneto: la conferma di una scelta giusta[75]

Nel marzo 2017, La Direzione della Prevenzione Sicurezza Alimentare e Veterinaria della Regione Veneto ha presentato ufficialmente l'aggiornamento dei dati di copertura vaccinale al gruppo misto regioni/ministero/ISS che semestralmente monitora l'andamento regionale dell'adesione all'offerta vaccinale. Quest'ultimo rapporto ha, a differenza dei precedenti, ampliato l'analisi dei dati di copertura a tutta la coorte dei soggetti nati (residenti e domiciliati) in regione dal 1998 (primo anno di sospensione dell'obbligo vaccinale) al 2017 che ammonta a 858.394 unità per l'analisi di copertura del vaccino antipoliomielitico nelle coorti da 0 a 18 anni e a 780.000 unità per la coorte 2-18 anni utilizzata per valutare la copertura della vaccinazione antimorbillo. I risultati hanno mostrato che la quota di vaccinati continua a crescere nel tempo anche oltre i "canonici" 24 o 36 mesi. Inoltre le coperture mostrano una situazione di alte percentuali di copertura.

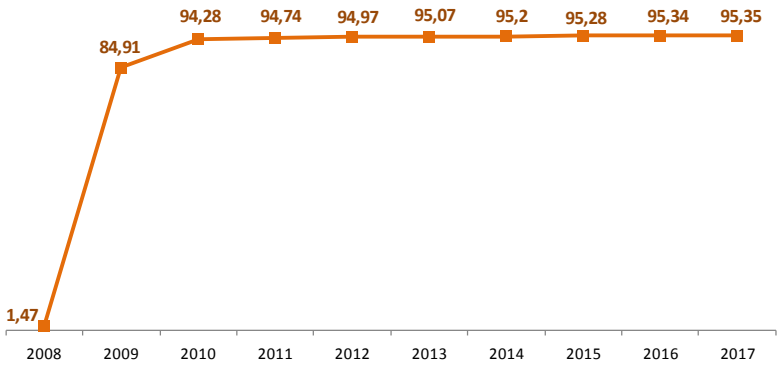
[75] Si ringrazia il dr. Massimo Valsecchi (già Direttore del Dipartimento di Igiene Pubblica della Ulss 20 di Verona) per la concessione di pubblicare parte del suo testo in questa sezione.

Popolazione 2 - 18 anni	Vaccino	Vaccinati	Non Vaccinati	% copertura
780.917	Morbillo 1° dose	722.950	57.967	**92,6**
	Morbillo 2° dose	541.042	239.875	**69,3**
	Polio 1° dose	747.207	33.710	**95,7**
	Polio 3° dose	737.825	43.092	**94,5**

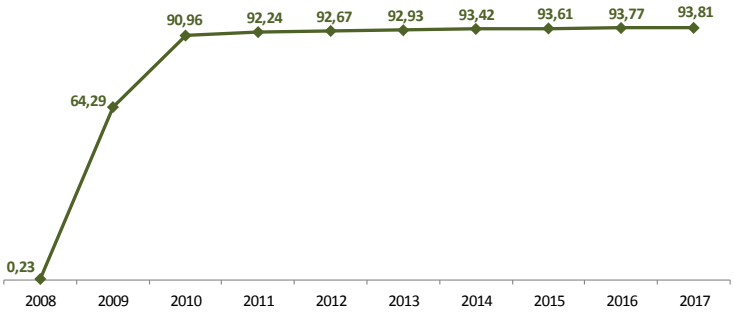
Regione Veneto; coperture vaccinali (al 27/02/2017) per morbillo (prima e seconda dose) e poliomielite (primo e terza dose) nella coorte comprendente i nati residenti e domiciliati delle coorti da due a 18 anni.

Questi dati confermano l'andamento delle coperture già calcolate qualche mese or sono su una porzione della regione Veneto (L'ex ULSS 20 di Verona) che conta circa un decimo della popolazione complessiva della Regione e attestano che la scelta operata dieci anni or sono, dalla regione Veneto di sospendere l'obbligo vaccinale ha consentito di ottenere un'ottima copertura vaccinale della popolazione.

Un'altra serie di dati forniti dal rapporto fornisce la documentazione più amplia finora a disposizione, sulle caratteristiche del comportamento delle famiglie rispetto all'offerta vaccinale. Nei due grafici seguenti, infatti, possiamo seguire nel tempo l'evoluzione delle coperture vaccinali (per polio e morbillo) della coorte dei nati nel 2008 (vale a dire della prima coorte annuale dei nati dopo la sospensione dell'obbligo).



Regione Veneto, nati nella coorte del 2008 andamento della copertura progressiva per la terza dose del vaccino contro la Poliomielite dal 2008 al 2017.



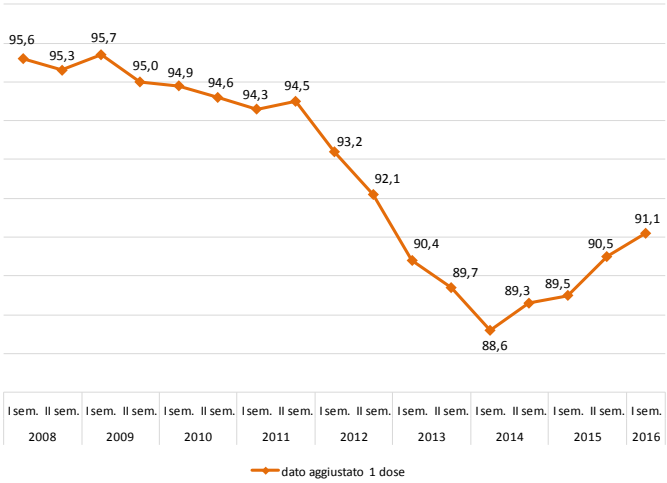
Regione Veneto, nati nella coorte del 2008 andamento della copertura progressiva per la prima dose del vaccino contro il morbillo dal 2008 al 2017.

L'andamento dei due grafici evidenzia alcuni aspetti rilevanti:

- Quello che erroneamente veniva valutato come una posizione di rifiuto della vaccinazione è , in gran parte, solo una scelta di aderire in ritardo all'offerta vaccinale;
- La modalità ministeriale in atto di misurare le coperture a 24 mesi "fotografa" un dato rilevante per cogliere la tendenza delle famiglie ad aderire o meno all'offerta vaccinale ma fornisce un'immagine parziale e, perciò, errata sulla effettiva copertura vaccinale del "gregge" che, come è noto, è composto di elementi provenienti da diversi coorti di età.

Avere la possibilità di integrare i dati relativi alla coorte a 24 mesi con quelli più recenti (per riuscire a farlo serve , ovviamente, un sistema informatico di raccolta dati efficiente) consente di integrare i dati consolidati degli anni precedenti con quello che è successo negli ultimi due anni.

Nel grafico che segue possiamo vedere , infatti, come, in Veneto, l'iniziale recupero di coperture per la coorte del 2014 (che risulta visibile anche nelle statistiche ministeriali) sia in realtà solo l'inizio di una tendenza ben più robusta che si protrae nei semestri successivi.



Regione Veneto. Semestri 2008-2016. Andamento per coorte semestrale . delle coperture vaccinali per poliomielite (1a dose)

Questo nuovo modo ampio di considerare i datti di copertura riesce finalmente a spiegare la disparità esistente fra i dati "ufficiali" di copertura vaccinale contro il morbillo e le notifiche regionali di questa malattia . Se, infatti, i dati di copertura ministeriali rappresentassero effettivamente la situazione di immunità vaccinale della popolazione, non sarebbe comprensibile la scarsa incidenza di una malattia così contagiosa come il morbillo; se si valuta, invece, la reale copertura di gregge (92,6 % da due 18 anni cui va aggiunto uno 0,5 % - 1% calcolando la copertura dei residenti) il dato di incidenza diviene immediatamente coerente.

Anno	Numero casi Veneto	Incidenza x 100.000	Incidenza in Italia
2017*	04	0,1	0,4
2016	33	0,7	1,2
2015	23	0,5	0,3
2014	61	1,2	2,8

Casi di morbillo notificati in Veneto, tasso di incidenza per 100.000 in Veneto e in Italia. Fonte: Epicentro; bollettino periodico "Morbillo & Rosolia News". Per il 2017 il dato è riferito al mese di gennaio. Lettura del sito del 15/03/2017

I dati prodotti evidenziano senza possibilità di equivoci che la sperimentazione della sospensione dell'obbligo vaccinale in regione Veneto, iniziata dieci anni or sono, ha prodotto il risultato che speravamo; abbia cioè ottenuto delle ottime coperture vaccinali migliorando , nel contempo, il rapporto di fiducia fra popolazione e servizio sanitario regionale.

Data la rilevanza del tema (vale a dire l'utilizzo di uno strumento coercitivo per ottenere un risultato di sanità pubblica) per la politica complessiva di prevenzione del Paese, è necessario che tutti effettuino lo sforzo di esaminare attentamente i numeri tralasciando le opinioni personali o di gruppo e la tentazione di inserire in questo dibattito interferenze politiche che possono solo allontanarci dalla comprensione di una realtà effettivamente complessa.

Questo esperimento di sospensione dell'obbligo è stato ed è tuttora avversato da gran parte degli igienisti italiani della SItI , dal Ministero e dall'Istituto Superiore di Sanità.

Dato che in un dibattito scientifico ogni posizione ha dignità se si basa su " sensate esperienze e necessarie dimostrazioni " è doveroso che ognuno possa verificare la solidità della sua opinione confrontandosi con questi numeri.

Scienza e società: alleanza o conflitto?

Di fronte a queste considerazioni è comprensibile che sussistano delle preoccupazioni e debba essere intensificata la ricerca sui vantaggi e i possibili rischi delle vaccinazioni. In ogni caso va rispettata la libertà di "scienza e coscienza" di un operatore sanitario al quale le persone si rivolgono con fiducia. La politica sanitaria dei vaccini merita continue riflessioni e aggiornamenti

nell'ambito di un sereno confronto tra gli esperti e i medici. Bisogna ragionare sulla base dei bisogni reali della popolazione rispetto a quali vaccini sono da ritenersi indispensabili, in quali contesti clinici e quali tempistiche di somministrazione dovrebbero essere rispettate. È fondamentale che sia offerta la possibilità di scelta tra vaccinazione singola e multipla, anche se ciò comportasse qualche problema organizzativo in più. Sarebbe, inoltre, molto importante affiancare alle campagne vaccinali anche una campagna di informazione sui metodi di diffusione delle malattie infettive e sulle norme igienico-sanitarie necessarie per contrastare il fenomeno della diffusione epidemica della malattie.

Dato per certo che ci sono dei casi rari o rarissimi di danno anche grave da vaccino (esempio 1/1750) e che questi possono causare danno personale o alla famiglia, è necessario che il cittadino si senta "protetto" per il rischio che ha corso al fine di contribuire al benessere di tutti, persino in condizioni in cui egli non ne era convinto. Sia che si tratti di scelta "etica", sia che si tratti di "obbligo", lo Stato deve stare dalla parte del danneggiato per non (sembrare di) stare dalla parte del danneggiatore. Inoltre, vari episodi di corruzione nel campo della farmacologia, già sanzionati dalla magistratura, hanno reso i cittadini particolarmente sospettosi.

Ovviamente le persone responsabili delle istituzioni sanno che tali episodi oggi sono impossibili o rarissimi, mentre i cittadini sperano che siano relegati al passato ma non pare saggio "incolpare" i movimenti di protesta di avere una memoria lunga e manifestare preoccupazioni forse e auspicabilmente superiori alla realtà. Poiché, almeno in linea di principio, non si può escludere che singoli episodi di corruzione si possano verificare a qualche livello della catena decisionale sui vaccini (come avvengono anche in altri campi della politica), qualcuno potrebbe ritenere anche fisiologico e forse anche "salutare" che ci sia una sorta di sorveglianza farmacologica "autogestita" da gruppi di cittadini. Se costoro si esprimono senza violare alcuna legge, anche in modo che può essere scientificamente non "esatto", questo fenomeno non va esorcizzato o colpevolizzato, ma piuttosto capito e valorizzato puntando ad una corretta e trasparente informazione.

Per quanto riguarda i medici, il discorso è diverso in quanto essi sono tenuti a conoscere le migliori evidenze scientifiche disponibili e ad agire in conformità. Questo fa parte dei presupposti della scienza medica e qualsiasi azione o intervento sanitario eseguito "a prescindere" o "contro" le migliori evidenze scientifiche certe e consolidate può in linea di principio (fatti salvi casi particolarissimi di necessità ed urgenza) entrare a far parte della "malapratica" professionale. Ad esempio, ed in riferimento alle medicine complementari, se un medico prescrivesse solo un medicinale omeopatico o una seduta di agopuntura o un infuso di tarassaco in un caso di polmonite acuta lobare in un soggetto che non sia notoriamente allergico a tutti gli antibiotici, agirebbe certamente contro ogni conoscenza scientifica certa e consolidata. Altrettanto grave sarebbe se in una conferenza pubblica affermasse *tout court* che gli antibiotici sono pericolosi e non vanno usati neppure in casi di urgenza.

Il vaccino è un'opinione?

Un recente libro porta il titolo "Il vaccino non è un'opinione" (Burioni, Mondadori, 2016) e la sua presentazione fa capire subito il concetto: "*La terra è tonda, la benzina è infiammabile, i vaccini non provocano l'autismo. La scienza ci dice che i vaccini sono sicuri e affidabili*"[76]. Sarebbe facile commentare che la terra NON è tonda ma schiacciata ai poli, e che se la benzina è infiammabile ciò non ha nulla a che fare con la sicurezza dei vaccini. Ma lo stesso autore del libro insiste in interviste e blogs:[77] "*Un pompiere che dice che gli incendi si spengono con la benzina o un agente della stradale che afferma che da ubriachi si guida meglio devono essere cacciati. Allo stesso modo un medico che dice ad una sua paziente gravida che può tranquillamente fumare, o che spaventa una mamma paventando rischi inesistenti legati alla vaccinazione, non può secondo me essere un medico*". Lasciando perdere il fatto lapalissiano che questa stessa è un'opinione (tanto è vero che dice "secondo me") e per di più capziosa, distorta e falsamente generalizzante cose diversissime, l'argomento è serio e logicamente deve essere trattato.

Questo problema non è indifferente riguardo alla legittimità e ai limiti delle opinioni espresse dai medici sui vaccini. Lo stesso Burioni, infatti, scrive sul Corriere della Sera del 5 Aprile 2017: "*L'Ordine punisca severamente i medici anti-vaccini. È intollerabile che a diffondere bugie pericolose possano contribuire medici che sfruttano l'autorevolezza derivante dalla loro figura professionale per disinformare e impaurire i genitori. La severità e la tempestività delle sentenze contro costoro rappresenteranno un momento decisivo per comprendere, senza possibilità di fraintendimento, quanto gli Ordini Provinciali rappresentino un reale presidio e non strutture volte solo a proteggere interessi corporativi*" Certamente, tale tesi sta in piedi se viene contrapposta una verità scientifica all'opinione di un ciarlatano.

Allora, il vaccino è un'opinione? La risposta è certamente "No" se si intende il principio generale dell'immunizzazione attiva e la sua utilità in caso di lotta verso le malattie infettive presenti. Il vaccino è invece certamente un argomento opinabile se si intende l'applicazione pratica di ciascun vaccino nelle attuali circostanze socio-sanitarie. Non si deve confondere la gente con titoli ad effetto, men che meno approfittando della fiducia nella qualifica di medico che la gente presume essere esperto. Come sia assurdo sostenere che il vaccino non sia un'opinione è comprensibile in base ad una semplice considerazione: se un bambino a seguito di una vaccinazione subisce delle convulsioni febbrili, quanto è grave tale complicazione? Per il medico vaccinatore può non essere grave perché sa che esse reversibilizzano, e pensa che non abbiano conseguenze a lungo termine, tanto è vero che le convulsioni dopo una vaccinazione non sono considerate neppure controindicazione per una successiva iniezione. Ma per un bambino che le subisce o per sua madre le convulsioni possono avere un diverso grado di gravità. Non esistendo un "gravometro" oggettivo, chi ha ragione? Ovviamente la gravità delle convulsioni è questione di opinioni, in cui

---

76 http://www.lafeltrinelli.it/libri/roberto-burioni/vaccino-non-e-un-opinione/9788804669838
77 http://milano.repubblica.it/cronaca/2017/01/23/news/vaccini_milano_no-vax_ordine_medici-156678649/?refresh_ce

verrebbe da chiedersi se sia da privilegiare il giudizio di chi le ha subite (e del suo medico curante) oppure quello di chi le ha provocate (e del produttore del vaccino). No, dottor Burioni, il vaccino è una opinione ed è legittimo manifestarla, almeno finché siamo in un regime democratico, sperando che chi non sopporta le opinioni altrui non raggiunga posizioni di potere.

Non c'è nulla di male nell'avere un'opinione in campo medico e manifestarla, anzi. Nella scienza medica i metodi devono essere corretti, i dati vanno raccolti e poi interpretati, i risultati vanno discussi ("Results" and "Discussion"). C'è un'opinione collettiva sui vaccini che in regime democratico viene assunta secondo le debite forme (e non su basi esclusivamente tecnocratiche) e viene espressa anche dalle autorità politico-sanitarie; ma non perciò solo può dirsi senz'altro che questa sia l'opinione "prevalente" sotto il profilo scientifico, mentre è prevalente nel senso che si tratta di opinione appunto veicolata dall'autorità che per sua natura ha poteri che in dati casi, sempre che la legge lo preveda, la fanno prevalere su di un'altra Ma nella storia della medicina non sempre la opinione prevalente e sostenuta dal potere religioso, politico ed economico è stata quella giusta. Una "sana" funzione della critica e del confronto di opinioni, anche serrato, è interesse della società nel suo insieme e, in generale, dello stesso sviluppo e perfezionamento della medicina. La funzione del contraddittorio e del tentativo di falsificare una teoria sono strumenti essenziali nella scienza: le reali o presunte "verità" scientifiche sono quelle che resistono a tutte le prove per invalidarle[78] [220].

Richard Feynman, Premio Nobel per la fisica nel 1965 per l'elaborazione dell'elettrodinamica quantistica, affermava [285]: "*Lo scienziato ha molta esperienza con l'ignoranza, il dubbio e l'incertezza, e questa esperienza è di grandissima importanza. Per progredire dobbiamo riconoscere la nostra ignoranza e lasciare spazio ai dubbi. La conoscenza scientifica è un corpo di dichiarazioni di diversi gradi di certezza – alcune molto insicure, alcune quasi sicure, ma nessuna assolutamente certa. Ora, noi scienziati siamo abituati a questo e diamo per scontato che l'essere incerti sia perfettamente coerente e sia possibile vivere e non sapere... Questa è la filosofia che ha guidato gli uomini che hanno fatto la democrazia in cui oggi viviamo. L'idea che nessuno sapesse davvero come condurre un governo ha portato all'idea di organizzare un sistema mediante il quale le nuove idee potessero essere sviluppate, provate, e scartate se necessario, per poi introdurre altre idee nuove – un sistema "trial and error".... Grazie a questo, già allora era chiaro, a persone con mentalità socialmente aperta, che lo spazio per nuove idee fosse un'opportunità e che il dubbio e la discussione fossero essenziali per progredire verso l'ignoto*".

Sostenere che la medicina non è una scienza esatta e che il medico non è uno scienziato non significa sminuire né l'una né l'altro. Significa collocare la scienza e arte della Medicina nella realtà del mondo moderno, della vita umana, della società per rendere loro un servizio utile ed

---

78 Popper: "*We must not look upon science as a "body of knowledge", but rather as a system of hypotheses, or as a system of guesses or anticipations that in principle cannot be justified, but with which we work as long as they stand up to tests, and of which we are never justified in saying that we know they are "true" . . .*" Ref. 12, p 318

insostituibile. Ed il realismo, cui la conoscenza della storia della medicina significativamente contribuisce, si accompagna a prudenza nelle decisioni o in modo più elaborato, secondo il nuovo paradigma della “slow medicine” in cui l’Italia è all’avanguardia [286,287]. In questo contesto piace infine ricordare che il fondamento della arte-scienza della medicina è sempre stato quello ippocratico e - nella fattispecie dei campi in cui vi è una legittima incertezza - il principio di precauzione cui si richiama il detto “*primum non nocere*” [288]! [79]

Sulle manifestazioni dei genitori per la libertà di vaccinazione

Nel giugno 2017 si sono svolte alcune manifestazioni pubbliche di genitori e qualche medico, che protestavano contro il decreto “Lorenzin” che introdurrebbe 12 vaccini obbligatori per bambini e ragazzi. Molti avevano scritto sulla schiena “Dubito”, molti “Libertà”. Ciò dimostra che ci sono delle migliaia di genitori italiani che in una bella domenica di giugno invece di andare al mare scendono in piazza a chiedere libertà. Chi sono? Sono coloro che tengono alla salute dei loro bambini e hanno paura degli effetti avversi dei vaccini. Ovvio. Ci sono poi dei milioni di altri genitori che invece vanno al mare coi loro bambini. Chi sono? Sono coloro che, pur avendo anche loro delle preoccupazioni per la salute dei loro figli e anche per i vaccini, ritengono che questi siano utili a proteggere la salute dei loro figli, anche con qualche piccolo rischio. Ovvio. Poi ci sono dei medici che dicono (semplificando all’estremo): "abbiamo osservato che i bambini che non si vaccinano stanno meglio di quelli che si vaccinano". Questi concetti sono stati espressi in una lettera al presidente dell’ISS, che ha destato molto scalpore e per la quale sono stati aperti dei provvedimenti disciplinari. Alla fine, alcuni medici sono stati redarguiti e due addirittura radiati dal loro Ordine. Nel frattempo compare il decreto Lorenzin.

Il movimento dei genitori e le opinioni dei medici sono in qualche modo legati dal problema del beneficio o meno dei vaccini. Il tema può essere visto secondo diverse angolature, ma a riguardo della succitata affermazione è alquanto probabile che i bambini non vaccinati godano oggi di uno stato di salute migliore di quelli vaccinati. Vero che gli studi comparativi sono scarsi e quelli convincenti, metodologicamente ben fatti, sono praticamente assenti (cosa di per sé strana e che la dice lunga sull’impegno delle autorità sanitarie nel documentare questo aspetto). Per questo è “probabile” e non ancora dimostrato (vedi anche capitolo 3). Tale probabilità deriva da un ragionamento quasi ovvio: i bambini non vaccinati devono avere sicuramente meno effetti avversi da vaccino (sia chiaro: comunque relativamente scarsi) rispetto a quelli che hanno ricevuto la vaccinazione, mentre i bambini non vaccinati e quelli vaccinati hanno più o meno le stesse probabilità di essere colpiti dalla mggior parte delle malattie coperte dal vaccino. Questa situazione

---

79 Per la precisione l’aforisma latino “primum non nocere” non si trova in Ippocrate ma in un’opera di Thomas Sydenham (1624-1689) Forse la citazione più vicina che si trova nel Corpus Hippocraticum (Epidemics) è "Il medico deve avere due speciali obiettivi per ciò che concerne la malattia: fare il bene o non fare danno " (ἀσκέειν, περὶ τὰ νουσήματα, δύο, ὠφελέειν, ἢ μὴ βλάπτειν).

si verifica sia perché le malattie infettive hanno una bassa incidenza in assoluto, sia perché non tutti i vaccini sono efficaci al 100%..

Ovviamente, si sa che le malattie prevenibili da vaccino sono oggi scarse anche perché ci sono i vaccini. Inoltre bisogna valutare le diverse malattie (ad esempio la pertosse c'è ancora parecchio per non parlare dell'influenza ecc, ma in tal caso anche perché il vaccino non è straordinariamente efficace). Certo, se ci fosse pericolo di epidemia o minacce forti alla salute da parte di microbi non controllabili in altro modo, la scelta vaccinale per vaccini efficaci sarebbe ovvia e ritenuta da tutti indistintamente come necessaria per avere la protezione. Pertanto, nella situazione attuale sarebbe semplice affidare la scelta ponderata al medico e al genitore. Chi preferisse un certo tipo di sicurezza si vaccinerebbe (ed eviterebbe la malattia pur con qualche rischio di effetti avversi) mentre chi preferisse una altro tipo di sicurezza – o avesse problemi di incompatibilità - non si vaccinerebbe (ed eviterebbe i rischi del vaccino pur con qualche rischio di malattia naturale). Allo stato spetterebbe solo organizzare bene i servizi vaccinali (garantendo vaccini singoli e non solo combinati) e informare sui benefici e rischi dell'una e dell'altra scelta, lasciando poi al medico e al paziente (valutando CASO PER CASO) la scelta migliore per il bene del bambino. E' ovvio e naturale che se aumentasse il rischio di malattie da infezione, con adeguata informazione delle autorità, una percentuale sempre maggiore di persone ben informate farebbe la scelta di vaccinarsi. Il Veneto insegna.

Però ora la politica vuole imporre l'obbligo per legge, con un'estensione che non si esiste in nessun altro Paese civile e sviluppato. Questo sarebbe giustificato sulla base della dimostrazione che chi non si vaccina per scelta farebbe un danno a chi non si può vaccinare, perché ridurrebbe l'effetto "gregge". Certo si tratta di un punto importante ma molto limitato, perché chi non si vaccina – ripetiamo, nella situazione epidemiologica attuale - certo non fa un danno a chi si vaccina, cioè alla stragrande parte della popolazione italiana! Sulla base del discorso sul gregge, oggi addirittura si fanno sentire in colpa i genitori contrari alla vaccinazione, come se fossero egoisti e anti-sociali. QUESTO E' INACCETTABILE. Nel corso della manifestazione di Verona (10 giugno) una mamma dichiarava con le lacrime agli occhi che il suo bambino ha avuto un gravissimo danno da vaccino (e spera che si riprenda) e che lei si era decisa a parlare in pubblico della sua esperienza perché vuole evitare che altri bambini subiscano lo stesso o simili danni.. Se questo può essere chiamato egoismo, allora non esiste più né ragione, né morale, né politica, né informazione corretta. Tutti i genitori italiani, indipendentemente dalla scelta vaccinale, vogliono il bene dei loro bambini e hanno preoccupazioni per quelli degli altri. Qui non serve la scienza per dimostrarlo, la scienza non entra nemmeno in questo discorso! Che è il discorso fondamentale di cui i politici dovrebbero tener conto con rispetto. Chiuso questo discorso e torniamo alla scienza.

Chiaramente qui entra in campo la scienza epidemiologica, che deve dire chiaramente se è vero che chi non si vaccina fa un danno a chi non si vaccina perché aumenta realmente la probabilità che altri si infettino. O almeno deve dirlo con un grado di certezza sufficiente per giustificare

provvedimenti invasivi e coercitivi. Per questo, dopo molti studi, gli scienziati hanno formulato il concetto di “effetto gregge”, che sarebbe quell’effetto per cui chi si vaccina protegge anche i non vaccinati, perché diminuisce il rischio di contagio. Visto dall'altra prospettiva, vorrebbe dire che se la percentuale di popolazione che non si vaccina scende sotto una certa soglia, scatta un problema di rischio di diffusione del microbo accentuato dai non vaccinati. Questo è un argomento forte verso l’obbligo vaccinale, con cui contrasta il principio personalistico e che è persino discusso nella costituzione. Ma lasciamo l’argomento ai costituzionalisti. Allo scienziato, interessa la massima certezza scientifica possibile. Non l'opinione di un "esperto" bloggista o che parla sempre in TV. Cosa che purtroppo non si trova da nessuna parte. Le soglie di riferimento diffuse normalmente non sono affatto precise, alcune neppure lontanamente credibili. Tali valori non sono neppure oti per tutti i 12 vaccini che il decreto Lorenzin vorrebbe rendere obbligatori. Questo è dovuto al fatto che non c’è alcuna letteratura (o ce ne è pochissima o di vecchissima) che si riferisca alla popolazione italiana. Senza entrare nei dettagli tecnici reperibili sopra (capitolo 2), il vuoto di conoscenza dipende dalla scarsità degli studi e dalla difficoltà di determinare la soglia, trattandosi di un argomento complesso in cui entrano tante variabili. Comunque i numeri attuali delle soglie non sono credibili. Alcune ipotesi (per lo più teoriche) indicano valori sicuramente troppo alti, altre troppo bassi. Ad esempio per la difterite e il tetano l’effetto gregge è scarso (soglia bassa o inesistente), per il morbillo la soglia è molto alta (soglia alta, anche se difficilmente valutabile, forse sta addirittura SOPRA al 100%!). Per alcune malattie anche se esiste una soglia, non ha senso usarla perché il vaccino non ha molta efficacia e il microbo si diffonde anche attraverso i vaccinati. Ma sono ipotesi, e per lo più scarsamente sostenute dalla letteratura. E comunque si devono differenziare i diversi vaccini, non trattarne 12 assieme in un mucchio. Sarebbe oltremodo imporre un obbligo per la meningite usando la soglia del morbillo!

Concludendo, in queste condizioni di pressoché totale incertezza, imporre un obbligo sarebbe non solo anticostituzionale ma anche anti-scientifico, se per scienza si intende uno strumento che si serve di dati sicuri e evicenze certe. Quello che si dovrebbe fare (in assenza di reali pericoli per la salute pubblica) sarebbe affidare uno studio approfondito ad una commissione di esperti super partes. Questo sarebbe un vero servizio dello Stato mediante il suo sistema sanitario a TUTTE le famiglie italiane.

Conflitti di interesse in medicina

La miglior scienza, in ambito medico ma anche in altri ambiti, ha ormai da tempo enucleato con precisione, quale *criterio scientifico di attendibilità*, criterio esterno ma imprescindibile, e ovviamente non esclusivo, quello dell’assenza di conflitti di interesse. Il conflitto di interesse non

deve esserci, possibilmente (principio di indipendenza, letteratura scientifica indipendente). Se c'è, deve essere dichiarato (principio di trasparenza), anzitutto.[80]

Un conflitto di interesse non dichiarato che coinvolga la ricerca scientifica e la divulgazione scientifica pregiudica la piena attendibilità dell'esito, poiché la non dichiarazione è indizio di condizionamento distorsivo da parte dell'interesse personale o altrui. Tale esito scientifico, evidenza scientifica, perciò si riduce potenzialmente fino al valore di mera base di partenza per una verifica da parte di una ricerca e divulgazione indipendente, non condizionata, cioè priva di conflitti di interessi.

La nozione di conflitto di interessi si delinea in termini non già di attualità ma di potenzialità di distorsione dei risultati della ricerca, fondandosi sul presupposto indiscusso della mera capacità di pressione dell'interesse economico coinvolto, nel senso che il mero coinvolgimento oggettivo di un interesse economico di ragionevole grandezza è sufficiente a costituire condizione del conflitto con tutte le conseguenze, senza che sia necessario provare l'esistenza di altro. I conflitti d'interesse possono essere di due tipi diversi: quelli diretti e quelli indiretti. Detto in breve, i primi occorrono quando il medico-ricercatore riceve direttamente un compenso per il suo lavoro da parte di un'industria. I conflitti indiretti si realizzano quando il medico-ricercatore impegnato in una ricerca che coinvolge un prodotto di un'industria, riceve anche indirettamente da questa industria varie forme di vantaggi (ad esempio, partecipazione gratuita a congressi, viaggi, borse di studio per lui o per i suoi collaboratori, concessione di apparecchiature scientifiche 'in comodato', ecc.)[81].

Il problema del conflitto di interessi è correlato in modo massiccio, anche se non esclusivo, al ruolo-chiave costituito dall'interesse economico recato dall'industria farmaceutica (fenomeno ormai denominato *Big Pharma* nel linguaggio corrente ma anche nel linguaggio scientifico-medico e scientifico-giuridico). Tale interesse, per la sua notoria enorme grandezza – se ne dirà oltre -, in generale potenzialmente pregiudica l'attendibilità degli studi scientifici poiché le ricerche poggiano, com'è ormai più che noto, tendenzialmente sui finanziamenti dell'industria stessa, e in Italia tanto più quanto più si riduce per effetto delle crisi il già esiguo finanziamento pubblico delle università italiane (ricerca di base).

Tale conflitto d'interessi dovrebbe essere appunto ben noto almeno come denunciato in termini aperti nel citato Documento "*Conflitti d'interessi nella Ricerca Biomedica e nella Pratica Clinica*" dell' 8 Giugno 2006, redatto dal Comitato Nazionale per la Bioetica presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri, ove si legge: "*Recentemente sono state descritte alcune delle situazioni che*

---

[80] Sono grato al prof. Silvio Riondato, ordinario di Diritto Penale presso l'Università di Padova, per il suo contributo nelle parti di competenza giuridica in questo scritto.
81 Documento sul "*Conflitti d'interessi nella Ricerca Biomedica e nella Pratica Clinica*", 8 Giugno 2006, Comitato Nazionale per la Bioetica presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri, p. 10.

si vengono frequentemente a creare, nelle quali l'obiettività della ricerca e quella dell'informazione scientifica che viene data ai medici, può venir messa in pericolo:

1) *l'industria spesso non fornisce ai medici un'informazione neutrale e completa, ma un'informazione già indirizzata, creata nei propri uffici;*
2) *i farmaci prodotti sono spesso duplicati di altri farmaci già esistenti (i cosiddetti farmaci* me-too*) che non presentano vantaggi rispetto a questi ultimi e che vengono venduti a un prezzo superiore. L'industria promuove solitamente i medicamenti più recenti e costosi e a tal fine a volte elargisce ai medici vari tipi di "doni" che inducono nei sanitari un atteggiamento incline all'iperprescrizione o alla prescrizione dei farmaci più costosi;*
3) *l'industria controlla e indirizza la ricerca attraverso i finanziamenti che elargisce all'Università;*
4) *l'industria a volte interrompe ricerche non favorevoli o ne impedisce la pubblicazione. In altri casi, distorce una ricerca in corso, sostituendo gli obiettivi (*end points*) primari con obiettivi surrogati; i dati bruti delle sperimentazioni clinico-farmacologiche rimangono spesso nelle mani dell'industria e non vengono mai messi a disposizione dei ricercatori che li hanno prodotti. A questi ultimi i dati vengono forniti soltanto quando sono stati rielaborati dagli uffici statistici delle aziende;*
5) *l'industria, in quanto "proprietaria dei risultati", non pubblica i risultati negativi;*
6) *le riviste scientifiche non pubblicano articoli con dati negativi perché di scarso interesse scientifico o commerciale;*
7) *l'industria condiziona, attraverso la pubblicità, le maggiori riviste mediche, i cui* referees *spesso hanno rapporti di dipendenza economica dalle aziende;*
8) *i medici che redigono le rassegne o le linee-guida sovente non sono davvero indipendenti dalle industrie.*
9) *anche le pubbliche amministrazioni spesso non sono indipendenti dalle industrie.*

Questi comportamenti scorretti - peraltro non estensibili a tutte le industrie - non escludono che un regime di libero mercato correttamente inteso e regolato abbia avuto e possa avere un ruolo centrale nel progresso della ricerca biomedica e nello sviluppo delle tecnologie ad essa relative. Essi però possono creare condizioni di conflitto d'interesse nell'ambito dei ricercatori biomedici e dei clinici nei confronti delle aziende con le quali vengono in contatto" (pagg. 13 e 14).

Il potere della big pharma e dei mass media

Il fatto che esistano dei giri di denaro da capogiro (decine di miliardi di dollari all'anno) rende molto delicato il rapporto tra "big pharma", cittadini e mass media. Ovviamente, se è vero che il giornalista o una certa testata giornalistica possono essere "influenzati" nel far passare o no delle notizie, è anche vero che alcuni giornalisti o alcune testate possono assumere la veste di contraltare e amplificare le notizie negative. È il bello della cosiddetta libertà di stampa. È però

probabile che, nell'ipotesi che si generassero due "partiti" di giornalisti e di testate giornalistiche - di cui, semplificando, uno favorevole alle vaccinazioni e uno contrario - si stabilirà una proporzione di rappresentatività nei mass media anche su base della "forza" economica che sta dietro alla stampa. Ciò si è verificato nel famoso caso della "querelle" sull'autismo, dove campagne di stampa contro chi aveva sospettato il legame con l'autismo furono lanciate da un giornale nella cui direzione sedeva un membro del comitato di responsabilità aziendale di GSK, l'azienda produttrice del vaccino in discussione (vedi capitolo 3). Ecco perché di internet si deve fidarsi poco, e dei giornali e della TV bisogna fidarsi sì, ma non troppo. È esperienza comune di chi fa caso a queste cose, che se si va a leggere dei resoconti giornalistici su argomenti di cui si è ben informati, si riscontrano spesso delle inesattezze se non proprio delle falsità.

L'epidemiologo Vittorio Demicheli, membro della Cochrane Collaboration ed esperto di livello internazionale, intervenendo sulla questione del piano nazionale dei vaccini ebbe a segnalare[43] che "*Nella mia esperienza di medico i sistemi di coercizione o sanzionatori, che il Ministero ha intenzione di introdurre nei confronti dei medici, non hanno mai portato a risultati positivi. Dunque, la proposta inserita nel nuovo piano non rappresenta, a mio avviso, una scelta vincente. L'unica soluzione plausibile, per superare i problemi legati alla diffidenza, comporta il rispetto di principi quali la trasparenza e l'indipendenza decisionale. Purtroppo, troppo spesso, questo non accade. L'esempio del vaccino per la pandemia influenzale e dei relativi conflitti di interesse presenti nell'Organizzazione mondiale della Sanità, rappresenta il caso più eclatante e i risultati ora sono sotto gli occhi di tutti*". E inoltre "*Ma, evidentemente, l'esperienza indicata non è stata sufficiente e anche nel caso del nuovo calendario dei vaccini si corre il rischio di alimentare quella che viene definita la "teoria del complotto". D'altronde non potrebbe essere altrimenti dal momento che il calendario riportato all'interno del Piano nazionale di vaccinazione è la copia fedele del "calendario per la vita" sponsorizzato dalle industrie del farmaco. Non solo, il piano di vaccinazione in scadenza prevede, prima di introdurre nuove inoculazioni, un processo decisionale trasparente basato su una valutazione delle priorità effettuato da istituzioni indipendenti. Perché quello proposto dal Ministero non ha seguito lo stesso percorso e non contempla analoghe valutazioni? Nel corso del 2014 le regioni hanno chiesto all'Istituto superiore di sanità alcuni pareri sull'efficacia dei nuovi vaccini contro le patologie batteriche invasive, meningite meningococcica B e infezioni da pneumococco nell'anziano. In entrambi i casi l'ISS aveva fornito valutazioni contenenti numerose criticità, ma nonostante questo i due vaccini sono rientrati tra i trattamenti previsti nel nuovo calendario*".[82]

Tali dichiarazioni furono seguite da gravi minacce di querele,[83] tanto che il 5 novembre 2015 dovette intervenire un altro panel di esperti autorevoli di sanità pubblica e farmacologia ("Scienza

---

82http://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/dal-governo/2015-10-27/piano-nazionale-vaccini-cura-trasparenza-contro-teoria-complotto-093236.php?uuid=ACwmW3NB&refresh_ce=1
83 http://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/dal-governo/2015-10-30/piano-nazionale-vaccini-pronti-iniziative-giudiziarie-contro-gravissime-e-false-affermazioni-095048.php?uuid=ACMS5IQB

in Rete", nella persona del Direttore Luca Carra) per difendere il dr. Demicheli, riconosciuto come persona scientificamente valida e intellettualmente onesta.[84]

Quanto sia forte il potere delle case farmaceutiche nel determinare i programmi di sanità pubblica si evince da una testimonianza diretta di un ministro di una nazione africana a proposito degli sforzi per eradicare la malaria (dati OMS per il 2015 riportano 214 milioni di casi e 438,000 morti): il 23 agosto 2009 in un incontro pubblico sui problemi del continente africano, alla presenza del Ministro degli Esteri Italiano Franco Frattini, il Ministro degli Esteri della Repubblica di Tanzania Kamilius Membe dichiarò fra l'altro[85]: "*Vorrei sottolineare quello che già il primo ministro kenyota ha detto relativamente alla malaria che colpisce i Paesi africani e uccide milioni di bambini, anno dopo anno. Soltanto in Tanzania, i decessi dovuti alla malaria colpiscono i bambini con 110 morti per 100 mila nascite. Ma la malaria uccide anche le mamme: su 100 mila donne incinte, 587 muoiono per la malattia. Abbiamo bisogno di uno sforzo collettivo, congiunto, da parte della comunità internazionale, non solo per curare la malaria in Africa ma per porre fine alla malaria, una volte per tutte. Bisogna fare una distinzione a questo riguardo: c'è la medicina che cura la malaria e ci sono aziende farmaceutiche a livello internazionale che, per arricchirsi, vendono i farmaci contro la malaria e non hanno nessun interesse a porre fine al problema, anzi, fanno tutto quello che possono per impedire all'Africa di sradicare questa malattia. Non è equo, non è giusto. Alcuni Paesi del mondo sono riusciti ad arrivare allo sradicamento della malaria, hanno posto fine a questa malattia: perché l'Africa deve continuare a essere la cavia per nuovi farmaci, senza che mai si arrivi a risolvere il problema alle radici? Faccio appello a tutti quanti voi, aiutate l'Africa non solo a combattere la malaria ma a combattere le aziende farmaceutiche che stano impedendo lo sradicamento della malaria*". Data la fonte, è difficile pensare a dichiarazioni ispirate dalle cosiddette "teorie del complotto". Va ricordato comunque che per la malaria è in sperimentazione un vaccino.

Il problema del conflitto di interesse in medicina è molto ampio e serio e non vi è qui lo spazio per un affronto sistematico (esso sarà comunque ripreso nella parte più giuridica). Quanto ai vaccini, esiste un lavoro pubblicato in una rivista indicizzata, che ne parla in modo estensivo [289].

La corruzione diretta o indiretta

Forse non tutti hanno dimenticato il caso De Lorenzo. Nel 1994 l'ex ministro della Sanità fu arrestato in relazione a tangenti per circa nove miliardi di lire ottenute da industriali farmaceutici dal 1989 al 1992, durante il suo ministero. Parte della corruzione fu dovuta alle pressioni della Glaxo-SmithKline per far inserire la vaccinazione contro l'epatite B tra quelle obbligatorie. Le vaccinazioni obbligatorie in Italia oggi sono quattro: difterite, tetano, poliomielite ed epatite B. Quanto all'epatite B, in Italia questo vaccino è obbligatorio dal maggio 1991, il poco "onorevole" De Lorenzo e l'allora

---

84http://www.scienzainrete.it/contenuto/articolo/luca-carra/nuovo-piano-vaccinale-le-critiche-al-vaglio/novembre-2015
85 http://www.meetingrimini.org/detail.asp?c=1&p=6&id=4747&key=3&pfix=

responsabile del settore farmaceutico del ministero Duilio Poggiolini, intascarono dall'azienda produttrice del vaccino Engerix B 600 milioni di lire per renderlo obbligatorio, nonostante l'assenza di sufficienti sperimentazioni.

Certo, il caso di corruzione è dimenticato dai più, ma il vaccino rimane obbligatorio per tutti i neonati. Un vaccino di cui non c'era e non c'è alcuno studio clinico controllato con placebo a prova clinica dirimente l'efficacia. Un vaccino la cui razionalità d'impiego nei neonati nati da madri sane manca, visto che non hanno rischi di contrarre la malattia e le eventuali trasfusioni sono controllate. Resta un mistero perché mai si debbano vaccinare i bambini al 3° mese di vita - con richiamo al 5° e 11° mese - per una malattia che si trasmette esclusivamente per via sanguigna da sangue infetto o per rapporto sessuale. I bambini nati da madri infette sono invece sottoposti al vaccino anti Epatite B già alla nascita, con i successivi richiami. Non c'è possibilità che un neonato contragga questa malattia per iniezione di droga con siringhe infette, per via trasfusionale (grazie ai controlli del sangue) né naturalmente per via sessuale! Allora la domanda è ovvia: perché vaccinare obbligatoriamente i neonati per l'epatite B??[86] Perché nulla è stato deciso nemmeno dopo la condanna passata in giudicato di De Lorenzo e Poggiolini? Sono domande che si fanno i cittadini e alle quali i medici, chiamati a fornire un parere al fine del consenso informato, dovrebbero poter dare delle risposte convincenti.

E cosa può pensare un cittadino leggendo le dichiarazioni del presidente del Codacons[87]: "*Nella medesima sentenza contro De Lorenzo e Poggiolini sono state confermate anche le condanne ai risarcimenti dell'ex segretario personale del ministro Giovanni Marone, nonché di Antonio Boccia, membro della Cip farmaci, entrambi a 2.582.284,50 euro; confermate le condanne anche per Elio Guido Rondanelli (dipendente del ministero) e Pier Carlo Muzio a 516.456 mila euro ciascuno e Antonio Brenna (presidente della commissione Cip farmaci) a 2.582.284 euro. In totale il risarcimento ammonta a 13 milioni e 427.878 euro. Tenetevi forte: il professorone Antonio Boccia, già condannato con sentenza definitiva (attesta la Corte Suprema) per la vicenda corruttiva innescata dalla multinazionale britannica per l'inutile e famigerato vaccino anti epatite B, è l'attuale direttore Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive Sapienza Università di Roma. Al contempo il luminare è organicamente inserito nelle attività accademiche della multinazionale Smith Kline. Ovviamente, non è il solo: a scorrere i rapporti della Smith Kline degli ultimi due anni, scoviamo altri dirigenti dello Stato, politicanti mutanti e replicanti nonché sanitari d'ogni specie*" Forse si tratta di esagerazioni? Potrà un medico esprimere una "opinione" su tale dibattito che interessa i cittadini suoi assistiti, anche se il vaccino "non è un'opinione"?

---

86 In realtà l'epatite B potrebbe essere contratta anche tramite lo scmbio di spazzolini in ambiente scolastico, cosa che potrebbe rappresentare occasione di una raccomandazione precauzionale. In ogni caso si tratta di età molto più avanzata rispetto a quella attuale della vaccinazione obbligatoria.
87 http://sulatestagiannilannes.blogspot.it/2015/11/la-vaccinazione-e-un-imbroglio-di.html

Va notato infine che il dr Antonio Boccia è stato nominato presidente della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica nel 2011-12.[88]

Indicazioni sul conflitto di interessi da parte dell'AIFA

Il fenomeno dei confliti di interesse nel campo farmaceutico è ben chiaro, tra l'altro e per esempio, all'Agenzia Italiana del Farmaco**,** peraltro dotatasi di correlato regolamento. In notissimo editoriale pubblicato sul sito dell'AIFA stessa già a fine millennio scorso,[89] il conflitto di interessi in esame viene ben descritto sinteticamente, con talune pur non esaustive esemplificazioni, e citando lo studio di Pellegrino e Relman [290]: «*In termini generali, possiamo dire che si ha un conflitto di interesse "quando ci si trova in una condizione nella quale il giudizio professionale riguardante un interesse primario (nel nostro caso la salute di un paziente) tende a essere indebitamente influenzato da un interesse secondario (guadagno economico, vantaggio personale)". Questa definizione esprime il concetto che il conflitto di interesse è una condizione, non un comportamento; non c'è bisogno che il giudizio del professionista sia influenzato in modo evidente da altri interessi estranei al suo mandato principale, né che il suo comportamento condizionato arrechi danno al paziente, è sufficiente che esista un legame, che potrebbe comprometterne l'indipendenza […] quando si pensa a un conflitto di interesse ci si riferisce di solito a quello che coinvolge più frequentemente i medici: un legame di tipo economico con un'industria farmaceutica, ma il legame potrebbe benissimo essere intercorso con un organismo statale che finanzia una ricerca e impone delle scelte non condivise dal ricercatore.*

Il conflitto di tipo monetario è certamente quello più evidente, più facile da individuare, più riprovevole, meno tollerato, più spesso dibattuto, e, forse, quello più controllabile. Esistono infatti molte altre occasioni in cui una persona è indotta a fornire una prestazione parzialmente viziata, per ottenere dei vantaggi personali, non misurabili in termini economici. Questo è il caso in cui si manipolano i dati di una ricerca per ottenere la pubblicazione di un articolo su una rivista scientifica (sapendo che i risultati positivi vengono accolti più favorevolmente di risultati negativi) o su un giornale divulgativo (sapendo che certe notizie fanno più colpo di altre), per sostenere le teorie di un collega o per screditare quelle di un contendente, per dimostrare l'infondatezza di un'accusa penale, per favorire il proprio punto di vista su una determinata questione o per contrastare posizioni che si ritengono eticamente non accettabili». Pertanto, "*I conflitti d'interesse tra pubblico e privato si possono materializzare in soggetti che dovrebbero istituzionalmente essere portatori di interessi pubblici ed invece si comportano in modo opposto*"… "*Il fenomeno della soddisfazione*

---

[88] http://www.farmaciamedicina.uniroma1.it/files/CV/CV_BOCCIA_ANTONIO_IT.pdf
89 BIF Gen-Feb 2000 - N. 1

degli interessi privati finisce con il confliggere con gli interessi della collettività e prelude a casi di patente corruzione e malcostume, nel peggiore dei casi"[90].

Nella letteratura giuridica è arcinoto tra l'altro che nella fase della sperimentazione di un farmaco, interagiscono diversi soggetti, portatori di interessi e di valori di natura sia pubblicistica che privatistica (ad esempio, lo sponsor): "*infatti, alla valenza pubblicistica della sperimentazione si accompagna l'interesse "privato" dell'industria farmaceutica alla verifica delle condizioni per l'immissione in commercio del farmaco, essendo tali motivazioni del tutto complementari e potendo essere soddisfatte solo grazie alla disponibilità di soggetti terzi – i volontari sani all'avvio e i pazienti successivamente – a partecipare alla sperimentazione e, così, ad accettare i rischi inevitabilmente connessi alla stessa*"[91]. E vari profili del sistema sono criticati, per esempio: una volta messo in commercio un farmaco, "*Punto centrale del processo*" di farmacovigilanza "*è la raccolta delle segnalazioni che risulta essere sostanzialmente affidata al titolare dell'AIC*[92] *ed alle strutture ed operatori sanitari. In proposito il rischio di comportamenti omissivi del produttore in quanto direttamente interessato ed eventualmente anche delle strutture e degli operatori sanitari, in ragione di cointeressenze con i produttori, sembra scarsamente presidiato dal regime sanzionatorio previsto".*

L'indagine dell'Autorita' garante per la concorrenza e il mercato

Preoccupante nonché ampiamente informativa sul grave problema è l'"*Indagine conoscitiva relativa ai vaccini per uso umano (ICe 50)*" dell'Autorità garante della concorrenza e del mercato (cd. Antitrust) (*Provvedimento n. 26015, 11 maggio 2016, Bollettino 18/2016),* presentata al pubblico il 25 maggio 2016 e immediatamente ripresa con grande risalto da tutti i media nazionali e locali. Basti evidenziare di seguito alcuni passi.

Nel corso dell'indagine conoscitiva, tra l'altro, "*alcune imprese produttrici di vaccini sono state assoggettate ad accertamenti ispettivi ai sensi dell'articolo 17, comma 2, D.P.R. 30 aprile 1998, n. 217: (...)*. All'esito è risultato che: - "*Tale situazione, tuttavia, è progressivamente mutata negli ultimi decenni con una radicalizzazione della distinzione tra la conduzione delle attività di ricerca di base, ancora fortemente dipendenti da fondi pubblici e/o universitari, e la gestione delle fasi*

---

90 A. Ferrara, *Quinto pilastro. Il tramonto del sistema sanitario nazionale*, 2016, Enna, Bonfirraro Editore, rispettivamente pagg. 131 e 170.

91 A. Astolfi e A. Scalia, *Le sperimentazioni cliniche ed il ruolo delle strutture sanitarie private*, in *Rass. dir. farm*., 2002, 1, pag. 5.

92 Artt. 122 co. 2 e 6, secondo i quali rispettivamente "*Le aziende titolari di AIC assicurano il costante aggiornamento della formazione tecnica e scientifica degli informatori scientifici…Gli informatori scientifici devono riferire al servizio scientifico di cui all'articolo 126, dal quale essi dipendono, ed al responsabile del servizio di farmacovigilanza di cui al comma 4 dell'articolo 130, tutte le informazioni sugli effetti indesiderati dei medicinali, allegando, ove possibile, copia delle schede di segnalazione utilizzate dal medico ai sensi del titolo IX.";* 130 e 131 D.lgs 219/2006, secondo i quali, fra l'altro, "*Il titolare dell'AIC è tenuto a registrare in modo dettagliato tutte le sospette reazioni avverse da medicinali osservate in Italia, nell'Unione europea o in un Paese terzo. Il titolare dell'AIC è tenuto, altresì, a registrare e a notificare con la massima urgenza, e comunque entro quindici giorni da quando ne ha avuto notizia, qualunque sospetta reazione avversa grave da medicinali verificatasi in Italia e segnalatagli da personale sanitario, alla struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore e, ove non fosse possibile identificare tale struttura, all'AIFA*".

*ulteriori del processo di sviluppo, culminanti con la commercializzazione dei prodotti, assunta da grandi imprese farmaceutiche privat*e" (§ 56); "*Sulla base dei dati sin qui riportati e di alcuni studi di settore, si può concludere che, allo stato attuale, l'industria dei vaccini sia caratterizzata da una struttura oligopolistica particolarmente concentrata a livello globale, con i quattro principali operatori – MSD, Sanofi Pasteur, GSK e Pfizer – che detengono insieme tra l'80% e l'85% del valore delle vendite mondiali di vaccini, ciascuno di essi con una quota individuale vicina al 20%. - La redditività del settore vaccinale – e segnatamente delle imprese appena citate – è elevata, addirittura superiore a quella dell'industria farmaceutica nel suo complesso, che pure da tempo risulta essere l'industria più redditizia in assoluto: secondo stime recenti il margine operativo netto dei prodotti vaccinali raggiungerebbe infatti il 30%, a fronte di un margine medio dell'industria farmaceutica del 21%. Simile redditività risulta inoltre amplificata dai tassi di crescita del settore, che, negli ultimi anni, sono stati di molto superiori a quelli registrati dal resto dell'industria farmaceutica*"(§§ 61 e 62).

Deontologia medica sul conflitto di interessi e letteratura scientifica

E' interessante quanto specificatamente stabilisce il Codice Deontologico Medico in tema di conflitto di interessi, a partire dall'art. 30 Codice deontologico: "*Il medico evita qualsiasi condizione di conflitto di interessi nella quale il comportamento professionale risulti subordinato a indebiti vantaggi economici o di altra natura. Il medico dichiara le condizioni di conflitto di interessi riguardanti aspetti economici e di altra natura che possono manifestarsi nella ricerca scientifica, nella formazione e nell'aggiornamento professionale, nella prescrizione diagnostico-terapeutica, nella divulgazione scientifica, nei rapporti individuali e di gruppo con industrie, enti, organizzazioni e istituzioni, o con la Pubblica Amministrazione, attenendosi agli indirizzi applicativi allegati*".

L'art. 30 si coniuga direttamente con l' art. 4 co. 2 Cod. deont.: "*Il medico ispira la propria attività professionale ai principi e alle regole della deontologia professionale senza sottostare a interessi, imposizioni o condizionamenti di qualsiasi natura*". Questa previsione normativa funge da norma generale e di chiusura, cosicché, per quanto qui interessa, il sistema deontologico esclude ogni eventualità che il medico nella ricerca scientifica e nella divulgazione scientifica, quindi nella sua preparazione scientifica, possa operare sottostando a interessi o condizionamenti, anche altrui, e comunque deve dichiarare le condizioni di conflitto di interessi. Principio di indipendenza e principio di trasparenza, il secondo al servizio del primo. Completa la disciplina l'art. 13 che**,** con riferimento alle "linee guida diagnostico-terapeutiche", stabilisce che queste devono essere "*accreditate da fonti autorevoli e indipendenti*".

Un conflitto di interesse nella pediatria e in Medicina Generale? [93]

[93] Questa sezione è stata composta dal prof. Silvio Riondato e pubblicata qui con autirizzazione.

Il Consiglio nazionale FNOMCeO nel documento sui vaccini tace su di una vasta casistica di massa di conflitto di interessi reale e irrisolto, che parrebbe sussistente rispetto a medici pediatri. Tale conflitto parrebbe ingenerato dagli incentivi economici pubblici dati a pediatri di famiglia per la somministrazione di vaccini, al fine di incentivare le vaccinazioni (con eventuale alleggerimento di quelle da eseguirsi presso le strutture pubbliche) o di particolari categorie a rischio. Talune delibere regionali e delle ASL, per esempio quelle che per economia espositiva si riportano in nota[94], prevedono un compenso da corrispondere al raggiungimento di determinati "obiettivi" di copertura. Ma non vi è corrispondente incentivo per informative peculiari ai pazienti (genitori in caso di minori) né per l'effettuazione di indagini pre-vaccino personalizzanti il trattamento.

Il pediatra ha uno specifico interesse economico personale alla somministrazione di un vaccino, mentre non ne ha altrettanto per informative accurate sui vaccini ai pazienti (genitori in caso di minori) né per l'effettuazione di indagini pre-vaccino personalizzanti il trattamento, né per consigli sulla nutrizione, sull'igiene personale e abitativa. Si tratta quindi di un incentivo che favorisce la vaccinazione c.d. di massa, nonché indiscriminata e specificatamente rivolta a depotenziare la rilevanza della salute individuale e del correlato consenso informato, quindi idonea – al di là delle intenzioni personali e degli atti conseguenti di ciascun singolo medico - far incorrere il medico nella corrispondente violazione di una nutrita serie di norme deontologiche, nonché di esporlo a responsabilità civili e penali.

Ovviamente questi incentivi, fino a che non ne sarà rilevata la peraltro manifesta illegittimità (a tacer d'altro), porrebbero il pediatra nella condizione di dover dichiarare il conflitto di interessi anzitutto al paziente/genitore, come impongono i ridetti articoli del Codice deontologico – ma il Consiglio Nazionale non lo dice. Anche quando il pediatra manifesta opinioni di natura medica

---

94 Così ad esempio, nello schema di accordo della Regione Toscana per l'effettuazione delle attività di vaccinazione nell'ambito della pediatria di famiglia (del 30/03/2015 n. 366, in BUR n. 14 del 8/4/2015), approvato in data 9/4/2015 (pubblicato sul sito della Federazione Italiana medici Pediatri Toscana), si legge: "*Per le attività di informazione, promozione, acquisizione del consenso informato, effettuazione dell'atto vaccinale, registrazione della vaccinazione, segnalazione e recupero degli inadempienti da parte del Pediatra di Famiglia si fa riferimento a quanto stabilito dal punto 4.3 dell'AIR 2001, tuttora vigente, che prevede un compenso che si articola in una tariffa per la prestazione vaccinale e in una per il raggiungimento di obiettivi.*
Al fine di venire incontro alle esigenze della Regione Toscana, riferite ai processi di sostenibilità economica in atto, si concordano le seguenti tariffe da applicarsi in sede di prima applicazione del presente Accordo. Le parti condividono di effettuare una rivalutazione in occasione del prossimo AIR nel quale, nel caso in cui si evidenzino reali risparmi derivanti da una sempre maggiore presa in carico delle vaccinazioni da parte dei Pediatri Famiglia e conseguente diminuzione degli ambulatori pubblici, si possano riqualificare le tariffe riportandole a quanto già previsto dall'attuale AIR.
Esecuzione della prestazione:
-15,00 euro per ogni atto vaccinale mono o pluri-somministrazione
Raggiungimento dei singoli obiettivi:
-1.000 euro per copertura vaccinale tra i propri assistiti > 95% x terza dose esavalente
- 1.000 euro per copertura vaccinale tra i propri assistiti ≥ 95% x morbillo
- 1.000 euro per copertura vaccinale tra i propri assistiti femmine ≥ 80% x papilloma virus
I relativi premi di obiettivo sono dimezzati per il raggiungimento di coperture tra 92 e 95% per terza dose esavalente e morbillo, e di coperture tra 71 e 80% per papilloma virus.
Per coperture inferiori a quanto sopra specificato non è previsto alcun premio obiettivo.
La copertura viene valutata al 31 dicembre di ciascun anno, tenendo conto di escludere dal calcolo i soggetti irreperibili e quelli che hanno firmato il dissenso informato".

riguardo alle vaccinazioni, dovrebbe prima almeno dichiarare il conflitto di interessi. Inoltre vi sarebbe conflitto con tutti i principi e norme deontologici che impongono il trattamento personalizzato e la scrupolosa informazione al fine del consenso informato.

Parrebbe grave quindi la violazione commessa dagli autori del Documento sui vaccini, che ancora una volta non avrebbero dichiarato il conflitto di interessi esistente in capo proprio alla parte della categoria dei medici che la Federazione rappresenta e governa, la parte molto coinvolta in ambito esecutivo delle vaccinazioni, i pediatri. Addirittura, il Consiglio non avverte i pediatri di famiglia del conflitto di interessi qui raffigurato, e tanto meno denuncia criticamente il conflitto così ingenerato.

Analoghe considerazioni, che qui si tralasciano per ragioni di economia espositiva, valgono rispetto al caso inverso, di recente riscontrabile, dei pediatri di famiglia che rivendicano competenza in materia di somministrazione di vaccini, contestando l'autorità che li esclude. Laddove sia in gioco anche un incentivo economico, da cui i pediatri sarebbero conseguentemente esclusi, sussisterebbe condizione di conflitto d'interessi.

Analoghe considerazioni valgono per i Medici di Medicina Generale[95]

---

[95] Con delibera Regione Toscana 944 del 6 ottobre 2015, in BUR 21/10/2015, n. 42, di "*Approvazione schema di accordo sugli incentivi da erogare ai medici di medicina generale per la campagna di somministrazione agli assistiti ultrasessantacinquenni di vaccino antinfluenzale, antipneumococcico e della vitamina D3 per l'anno 2015-2016*", si è deliberato di "*corrispondere ai MMG come remunerazione per la campagna di vaccinazione antipneumococcica in occasione della vaccinazione antinfluenzale una somma pari a euro 6,16, così come previsto dall'ACN*" e di "*erogare, da parte delle AUSL, un ulteriore incentivo pari ad 1 euro per ciascuna vaccinazione antiinfluenzale (per complessivi euro 7,16) quando sussistano le seguenti evenienze:*
a) il tasso di copertura vaccinale antinfluenzale del MMG dei suoi assistiti > 65 aa. Supera di 15 punti percentuali il tasso medio regionale dell'anno in esame o in alternativa l'AFT raggiunge una copertura della popolazione anziana maggiore o uguale al 70%
b) tale tasso può essere raggiunto sommando insieme gli assistiti vaccinati direttamente dal MMG oltre a quelli riportati nell'elenco AUSL di cui al punto 2 ed a coloro che abbiano comunicato al proprio MMG l'avvenuta vaccinazione in ambiente privato
c) si raggiunga almeno il 30 % degli assistiti > 65 aa in carico al MMG ai quali è stata consegnata da parte del MMG, contestualmente alla vaccinazione antinfluenzale, la vitamina D3.
In caso di mancata consegna al medico, da parte dell'azienda USL, della vitamina D3 contestualmente al vaccino antinfluenzale, l'incentivo sarà erogato in base al raggiungimento dell'obiettivo di cui al punto a)".
Così nell'Accordo fra ALS 8 Cagliari e le OO.SS. Medici di medicina generale per la realizzazione del programma aziendale Campagna antiinfluenzale 2013-2014 (sul sito della stessa ASL) si prevedeva (art. 5) di "*riconoscere ai MMG della Asl Cagliari un riconoscimento economico in funzione del numero di vaccini antiinfluenzali somministrati*" per i soggetti ricompresi in categorie a rischio.
Ed ancora, nel protocollo operativo, campagna di vaccinazione antinfluenzale 2015-2016, Regione Lazio (sul sito delle ASL Roma si legge che: *"Il MMG/PLS riceve inoltre per ogni vaccinazione, erogata a un assistito bersaglio di età ≥ 65 anni e < 75 anni o di età < 6 anni, e documentata secondo le modalità e i tempi stabiliti al successivo punto 10, una remunerazione aggiuntiva (REMAGG), subordinata all'eventuale attribuzione alle Aziende USL delle distinte Subquote del Fondo di cui al precedente punto 8 lettera f) e corrisposta, laddove spettante, nei tempi previsti per il pagamento dell'incentivo di risultato di cui al successivo capoverso.*
Il MMG percepisce un incentivo di risultato aggiuntivo rispetto alle voci di remunerazioni sin qui richiamate, al verificarsi delle seguenti condizioni:
1. almeno il 60% degli assistiti di età > 65 anni, in carico al MMG, è stato vaccinato dal MMG stesso;
2. la vaccinazione è documentata secondo le modalità e i tempi previsti al punto 10.
L'incentivo di risultato è pari a: α) € 4,00 per ogni soggetto di età > 65 anni al 31/12/2015, vaccinato direttamente dal medico ed eccedente il numero di soggetti vaccinati necessario per raggiungere l'obiettivo di copertura del 60% nella propria popolazione assistita appartenente a detta fascia di età; β) € 5,00 per ogni soggetto di età > 65 anni al 31/12/2015, vaccinato direttamente dal medico ed eccedente il numero di soggetti vaccinati necessario per raggiungere l'obiettivo di copertura del 75% nella propria popolazione assistita appartenente a detta fascia di età".

La circostanza che il legislatore a qualsiasi livello disponga finanziamenti condizionanti, o lasci insoluti conflitti di interesse, o che di fatto i conflitti di interessi non siano eliminabili, non esime dalla dichiarazione di rilevabili condizioni di conflitto di interessi. Infatti, come stabilisce l'art. 4 cit., il medico "*ispira la propria attività professionale ai principi e alle regole della deontologia professionale* senza sottostare a interessi, imposizioni o condizionamenti di qualsiasi natura" poiché, come prevede l'art. 3, "*Doveri del medico sono la tutela della vita, della salute psico-fisica, il trattamento del dolore e il sollievo della sofferenza, nel rispetto della libertà e della dignità della persona, senza discriminazione alcuna,* quali che siano le condizioni istituzionali o sociali nelle quali opera".

Somministrazione contemporanea di più vaccini

Viene anche trattato il tema-problema della "somministrazione contemporanea di più vaccini", che il Documento sui vaccini tratta molto sinteticamente concludendo immediatamente nel senso che le risposte sono "rigorosamente soddisfacenti". Tuttavia, tale rigore non parrebbe perseguito quanto meno nello stesso Documento, laddove tralascia di considerare il profilo del conflitto di interessi che risulta, riguardo al vaccino obbligatorio esavalente e all'inesistenza di un vaccino tetravalente che contenga solo i vaccini obbligatori, dall'indagine sui vaccini dell'Autorità garante della concorrenza e del mercato, la quale illustra ampiamente, come sopra riportato, che ciò è dovuto meramente alle condizioni di oligopolio commerciale per cui prevale l'interesse privato sull'interesse pubblico.

Analoghi rilievi valgono riguardo alla taciuta inesistenza di confezioni singole per ogni vaccino obbligatorio, rilevata anche da un esperto come il dottor Maurizio Bonati dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano, Responsabile del Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, Direttore del Centro di Informazione sul Farmaco e la Salute, Capo del Dipartimento di Salute Pubblica[96], il quale nota: "*Ogni decisione deve essere giustificata dal punto di vista sanitario e deve essere praticabile. Non c'è, al momento, la possibilità di eseguire i soli 4 vaccini obbligatori per l'impossibilità di disporre di confezioni singole. Obbligare alla somministrazione dell'esavalente potrebbe risultare una coercizione e porterà a inasprire gli animi. Le poche famiglie decise per il no potrebbero organizzarsi con asili privati e potrebbe succedere che si formino piccole comunità di non vaccinati con il rischio che dilaghi il morbillo come accaduto nelle comunità Amish. Bisogna quindi ponderare attentamente le decisioni anche in base alle potenziali conseguenze negative".* I pazienti, e prima i medici, dovrebbero esserne informati, come prevede il Codice deontologico.

Una previsione simile è stata prevista anche per la campagna di vaccinazione antinfluenzale Regione Lazio 2016-2017. Si veda inoltre, per il 2015-2016, delibera D.A. n°: 1849/2016 della Regione siciliana, Assessorato Regionale della Salute, punto 8b a pag. 4.

96 http://blog.ilgiornale.it/locati/2017/02/28/vaccini-quando-lallarme-sanitario-e-deciso-dai-politici/?repeat=w3tc

Come si è detto poco sopra, la circostanza che il legislatore a qualsiasi livello disponga finanziamenti condizionanti, o lasci insoluti conflitti di interesse, o che di fatto i conflitti di interessi non siano eliminabili, non esime dalla dichiarazione di rilevabili condizioni di conflitto di interessi (artt. 3 e 4 Codice deont). Pare ora ben chiaro che chiunque dubiti della completa attendibilità della letteratura scientifica in materia di vaccini, in quanto in gran parte finanziata dall'industria farmaceutica, non fa altro che esprimere sinteticamente e fondatamente sia un fenomeno reale foriero di generale incertezza – poiché *la mera dichiarazione del conflitto è uno strumento preventivo-palliativo, non guaritivo* -, sia la corrispondente esigenza di valorizzare al massimo la ricerca indipendente e i relativi esiti, finora non valorizzati affatto.

Salute individuale e salute collettiva

I vaccini sono buona cosa, ma alcuni vaccini non hanno necessità di essere particolarmente promossi nelle condizioni attuali, altri sì, e quest'ultimi è bene promuoverli, sempre che ciò costituisca una vera priorità e non ci siano altre azioni sanitarie da intraprendere, dato che le risorse a disposizione non sono illimitate ma, anzi, si riducono di anno in anno. Quando si promuovono vaccini, è imprescindibile un' informazione corretta sulla loro reale efficacia stimata, sia nel messaggio al pubblico che in quello rivolto singolo individuo, per cui i vaccini per taluno sono da sconsigliare sotto il profilo medico, perché comportano anche rischi e pericoli in un numero pur relativamente contenuto di casi. D'altra parte la persona va informata correttamente sui benefici che la scelta positiva di alcuni vaccini può comportare per la collettività e quindi, indirettamente, sul singolo soggetto. La decisione ultima spetta all'interessato che è l'esclusivo titolare del diritto alla e sulla propria salute.

In questo quadro, è appena il caso di richiamare quanto già è emerso sopra, cioè che *il vaccino si somministra a una persona sana*, che non sempre è garantita una conseguente immunità individuale, che sono seriamente dubitabili le indebitamente decantate aspettative sull'effetto-gregge, che attualmente siamo fuori da condizioni di emergenza, sicché la salute individuale non trova ragioni di essere subordinata *tout court* alla salute collettiva.

Esiste copiosa legislazione, giurisprudenza (anche costituzionale), e letteratura scientifico-giuridica concernente la concezione della salute individuale e collettiva, il consenso informato, la rischiosità e pericolosità dei vaccini, l'esigenza di personalizzazione del trattamento medico. La necessità dell'adozione di doverose cautele verso la salute individuale emerge chiaramente dalla giurisprudenza della Corte costituzionale (n. 258/1994) perfino con riguardo alle vaccinazioni obbligatorie: "*Invero, proprio per la necessità - già sottolineata - di realizzare un corretto bilanciamento tra la tutela della salute del singolo e la concorrente tutela della salute collettiva, entrambe costituzionalmente garantite, si renderebbe necessario porre in essere una complessa e articolata normativa di carattere tecnico - a livello primario attesa la riserva relativa di legge, ed eventualmente a livello secondario integrativo - che, alla luce delle conoscenze scientifiche*

acquisite, individuasse con la maggiore precisione possibile le complicanze potenzialmente derivabili dalla vaccinazione, e determinasse se e quali strumenti diagnostici idonei a prevederne la concreta verificabilità fossero praticabili su un piano di effettiva fattibilità. Ed al tempo stesso - per evitare che la prescrizione indiscriminata e generalizzata di tutti gli accertamenti preventivi possibili, per tutte le complicanze ipotizzabili e nei confronti di tutte le persone da assoggettare a tutte le vaccinazioni oggi obbligatorie rendesse di fatto praticamente impossibile o estremamente complicata e difficoltosa la concreta realizzabilità dei corrispondenti trattamenti sanitari - si dovrebbero fissare standards di fattibilità che nella discrezionale valutazione del legislatore potrebbero dover tenere anche conto del rapporto tra costi e benefici, eventualmente stabilendo criteri selettivi in ordine alla utilità - apprezzata anche in termini statistici - di eseguire gli accertamenti in questione". Tanto più ciò vale per le vaccinazioni facoltative[97].

A secondo segno militano riscontri normativi e della giurisprudenza della stessa Corte costituzionale, della Corte di Cassazione e della Corte di Giustizia dell'Unione europea sui rischi connessi alle vaccinazioni in genere, come di seguito si esporrà.

I vaccini, come gli altri farmaci, sono pacificamente prodotti *"unavoidably unsafe*", come si dice all'estero (*Comment K* del *Restatement Second of Torts*). Da noi, una nota pronunzia di Cassazione (24 marzo 2004, n. 5877) statuisce: "*Che le vaccinazioni obbligatorie possano essere fonte di pericoli per le persone che ad esse sono sottoposte, è circostanza che può darsi per acquisita, posto che, da un lato la Corte costituzionale ha dichiarato la illegittimità costituzionale della l. 51/1966 (Obbligatorietà della vaccinazione antipoliomelitica), nella parte in cui non prevede, a carico dello Stato, un'equa indennità per il caso di danno derivante, al di fuori dell'ipotesi di cui all'art. 2043 c.c., da contagio o da altra apprezzabile malattia causalmente riconducibile alla vaccinazione obbligatoria antipoliomelitica, riportato dal bambino vaccinato e da altro soggetto a causa dell'assistenza personale diretta prestata al primo (sentenza 307/1990); dall'altro, il legislatore ha dettato un'apposita disciplina volta ad indennizzare proprio i soggetti danneggiati dalle vaccinazioni obbligatorie (l. 210/1992, sulla quale v. Corte costituzionale, sentenza 118/1996)*".

Il nostro quadro normativo prende in debita considerazione la pericolosità intrinseca dei vaccini, sia circondando la loro produzione e farmacovigilanza con particolari ed aggiuntive misure di sicurezza (come quelle previste ad esempio dal d.l. n. 95/2003); sia introducendo un apposito strumento di tutela laddove, nonostante ciò, a causa dalle vaccinazioni siano insorte complicanze di tipo irreversibile. In particolare, la menzionata legge 25 febbraio 1992, n. 210 ha introdotto l'indennizzo a favore dei danneggiati a causa di vaccinazioni, rispondendo ad un invito della Corte costituzionale. Infatti, nel "caso Oprandi" (Corte cost. 22 giugno 1990, n. 307), la Consulta ha

---

97 Per un quadro approfondito vedi QUERCI A., *I danni da vaccinazioni, fra indennizzo e risarcimento*, in BELVEDERE A. – RIONDATO S. (a c. di), *Le responsabilità in medicina*, volume del *Trattato di biodiritto*, dir. Da RODOTÀ S. e ZATTI P., Milano, Giuffrè, 2011, 469 ss.

dichiarato l'illegittimità costituzionale della legge 4 febbraio 1966, n. 51 (che stabiliva l'obbligatorietà della vaccinazione antipoliomielitica), nella parte in cui non prevedeva, a carico dello Stato, un'equa indennità in caso di danni derivanti da contagio, o da altra apprezzabile malattia, eziologicamente riconducibile alla vaccinazione obbligatoria, riportati dal bambino vaccinato, o da altro soggetto che abbia provveduto alla cura ed all'assistenza del bambino (nel caso di specie, la madre aveva contratto la poliomielite accudendo il bambino vaccinato, con paralisi spinale permanente). In tale pronuncia, la Corte ha ritenuto violati il comma 1 dell'art. 32 Cost., che prevede che la salute sia un diritto fondamentale dell'individuo *in primis uti singuli*, con la conseguenza che non è legittimo lasciare a carico del soggetto vaccinato il pregiudizio connesso alla terapia immunologica, il cui costo deve essere riallocato all'interno della collettività, a vantaggio della quale essa è stata posta in essere.

L'obbligo di informativa e raccolta di consenso informato è ribadito dal Codice Deontologico, all'art. 35 sulla necessaria acquisizione di un consenso informato del paziente, oltre che dall'art. 14 laddove prevede che "*Il medico opera al fine di garantire le più idonee condizioni di sicurezza del paziente … contribuendo alla prevenzione e alla gestione del rischio clinico attraverso: …l'attenzione al processo di informazione e raccolta di consenso, nonché alla comunicazione di un evento indesiderato e delle sue cause*", e dall'art. 20 secondo cui la relazione di cura deve fondarsi su "*un'informazione comprensibile e completa*". E ciò in ottemperanza anche alla Convenzione di Oviedo, che all'art. 5 afferma come "Regola generale" che "*Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero e informato*. *Questa persona riceve innanzitutto una informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell'intervento e sulle conseguenze e suoi rischi*". Il trattamento sanitario obbligatorio in materia di vaccini è precluso dai principi stabiliti dalla Convenzione di Oviedo, perchè la vaccinazione costituisceun trattamento preventivo di persone sane sicché non sussite lo stato diNecessità che è l'unica situazione in cui non è richiesto il consenso del paziente o del rappresentante legale.

La Corte costituzionale chiaramente ritiene che "la *vaccinazione deve essere omessa o differita nel caso di accertati pericoli concreti per la salute del minore*" (Corte cost. n. 262 del 2004). E' ovviamente presupposto che si facciano accertamenti caso per caso sull'inesistenza di pericoli.

E' quindi evidente che il medico opportunamente consiglia la vaccinazione a scopo preventivo individuale e sociale. Nello stesso tempo è tenuto ad informare adeguatamente il paziente sui rischi da vaccino, obbligatorio o facoltativo che sia, e sulle precauzioni da adottare. L'esposta disciplina, quindi non solo l'indennizzo, ma tra l'altro anche i doveri di informazione e le responsabilità per danno e altre, non riguarda solo le vaccinazioni "obbligatorie" ma anche: le vaccinazioni "necessarie", per motivi di lavoro o di servizio o per potersi recare all'estero (art. 1 co. 4 L. 210/1992, cit.), le vaccinazioni "fortemente raccomandate", (come riconosciuto da Corte cost. 26 febbraio 1998, n. 27, all'epoca in relazione al caso di vaccinazione antipolio e antiepatite B), per

esempio morbillo, rosolia e parotite (come riconosciuto da Corte cost., 26 aprile 2012, n. 107), e quante altre la politica sanitaria nazionale e regionale raccomandi, per esempio quelle implicate nei vari "Piani" di vaccinazione.

La Corte di cassazione a sua volta ha avuto modo in numerose occasioni di pronunciarsi sui riconosciuti pericoli e danni da vaccinazione e sulla necessità che il consenso del paziente in merito sia adeguatamente ed effettivamente "informato"[98].

Il principio personalista

Risulta ora già chiaro che dal punto di vista giuridico il principio di personalizzazione del trattamento medico nel singolo caso concreto, che è principio cardine indiscutibile dell'arte e scienza medica, discende direttamente, sotto il profilo giuridico, dalla concezione personalistica costituzionale per cui la salute è fondamentale diritto dell'individuo (art. 32 Cost.). Non vi è invece alcuna indicazione costituzionale né tanto meno deontologica nel senso della massificazione del trattamento medico[99].

Il principio personalista poggia sull'art. 2 della Costituzione: la precedenza sostanziale della persona umana concreta sulla collettività pur elevata a Stato pone quest'ultimo al servizio della prima e preclude che il pieno sviluppo di tale persona sia riconducibile a particolari visioni del mondo escludendone altre; si fa luogo così alla massima estensione possibile della sfera di determinazione dell'uomo, le cui limitazioni sono circoscritte ai soli casi in cui vengano concretamente (e non già assiologicamente) in rilievo altri beni fondamentali. Il diritto alla salute come diritto assoluto *tout court*, diritto di libertà, consiste in una pretesa di contenuto negativo a che il pubblico potere e i privati non turbino la sfera di interessi riservata al godimento del titolare del diritto, cioè in sintesi approssimativa l'integrità e le condizioni di equilibrio psicofisico della persona. La nozione di "salute" è ivi assunta secondo una larga estensione, dal piano biologico a quello sociale e relazionale, fino a coinvolgere la salubrità dell'ambiente e dei luoghi di lavoro; essa

---

98 In tal senso si considerino, a titolo meramente esemplificativo: Cass., sez. III, 27 novembre 2012, n. 20984, relativa ad un caso di danni da lesioni ossee da patologia articolare femorale conseguenti a terapia cortisonica, a sua volta somministrata per la cura di un'encefalite post-vaccinica; Cass., sez. III, 4 marzo 2010, n. 5190, che ha condannato la USL a risarcire i danni per la poliomielite contratta da un bambino a seguito di vaccinazione antipolio, effettuata senza controlli ed analisi preventive in un soggetto il cui particolare stato di salute, nel momento in cui era stata inoculata la profilassi, avrebbe invece consigliato di rimandare la stessa; più di recente Cass., sez. III, 20 ottobre 2015, n. 21177, in cui il medico, sebbene avesse operato secondo il protocollo, nell'eseguire una vaccinazione antiinfluenzale intramuscolo, aveva forato il nervo circonflesso con postumi permanenti (evenienza sempre possibile, come si legge nella sentenza, «*avendo il predetto nervo un andamento variabile da individuo ad individuo*»); nonché tutte le sentenze che affermano che le persone danneggiate da vaccino hanno diritto, oltre all'indennizzo di cui alla L. 210/1992, anche al risarcimento del danno, sebbene detraendo quanto ricevuto al primo titolo da quando ricevuto al secondo titolo, in base al principio della *compensatio lucri cum damno* (Cass., sez. un. 11 gennaio 2008, n. 584; Trib Roma 4-15 giugno 2001; Id., 8 gennaio 2003). Si ricorda, inoltre, un caso avente ad oggetto la "messa in circolazione" di un vaccino antiemofilo difettoso (HiB), che aveva cagionato gravi lesioni celebrali ad un bambino. La controversia, con dieci anni di contenzioso e ben cinque fasi di giudizio, ha dato origine ad un lungo dibattito giurisprudenziale, in cui la Corte di Giustizia della Comunità Europea stata chiamata a pronunciarsi ben due volte (CGCE, sez. I, 9 febbraio 2006, causa C-127/2004; CGCE, grande sez., 2 dicembre 2009, C-358/08, *O' Byrne bis*), con condanna finale del produttore.

99 Tale esigenza può eventualmente rilevare nel quadro della ridetta e contingentemente degradata esigenza di trattamenti sanitari obbligatori (e non è questo il caso dei vaccini) – può rilevare ma mai prevalere sul contenuto minimale di tale diritto individuale, e quindi non può essere indiscriminata.

si carica di significato non solo biologico ma anche etico-sociale, l'art. 32 Cost. collocandosi in tema di rapporti etico-sociali. La salute quindi non coincide riduttivamente con l'"integrità fisica" da preservare, ma piuttosto è uno stato di benessere che poggia sull'equilibrio soma-psiche, anche se raggiungibile attraverso una menomazione dell'integrità fisica della persona[100] o comunque uno stato di non-salute.

L'approccio alla nozione di salute è imprescindibilmente dinamico nel senso che il processo di definizione è dinamico: non è possibile determinare *una tantum* il concetto di salute né configurare la tutela come una nozione tecnica "neutrale", indipendente dalla valutazione individuale e dalla valutazione collettiva (psicologica oltre che scientifica) del suo contenuto e delle modalità per soddisfarla, non esauribile quindi alla stregua soltanto degli strumenti valutativi offerti da scienze mediche e ausiliarie. Si tratta infatti di un diritto di libertà, perciò apprezzabile sì sotto il profilo statico ma soprattutto sotto il profilo dinamico: la condizione di equilibrio psicofisico in cui la salute consiste può peggiorare, rimanere tale o migliorare, in relazione alla percezione del soggetto; tale percezione, imprescindibile, può divergere tra l'altro dalla valutazione tecnica offerta dalla scienza medica.

Si è parlato, in proposito, del passaggio dalla salute "normativa" (legata alle patologie mediche) a quella "identitaria", che comprende *le convinzioni del paziente, i suoi valori di riferimento, la rappresentazione di sé, il suo modo di intendere la propria dignità*; poiché non sempre il trattamento, che secondo lo stato della scienza medica e/o la collettività potrebbe risultare il più opportuno ed addirittura "salvavita", corrisponde alle esigenze, convinzioni e sentire del singolo paziente[101].

Il diritto-salute, poiché è assoluto e non un mero diritto pubblico soggettivo (solo nei confronti dello Stato) non può essere funzionalizzato all'interesse della collettività cui pure è preordinata la tutela del bene; gli stessi diritti alla prestazione non discendono dall'interesse della collettività ma si iscrivono nella tutela del bene individuale, come appunto sempre la Corte costituzionale ha ritenuto.

Secondo la Corte costituzionale[102], il consenso informato, inteso quale espressione della consapevole adesione al trattamento sanitario proposto dal medico, si configura quale vero e proprio diritto della persona e trova fondamento nei principi espressi nell'art. 2 Cost., che ne tutela e promuove i diritti fondamentali, e negli artt. 13 e 32 Cost., i quali stabiliscono rispettivamente che la libertà personale è inviolabile e che nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. Importante è però cogliere che la libertà di autodeterminazione si compenetra in funzione costitutiva della nozione di salute; perciò

---

100 Corte cost., 6 maggio 1985, n. 161.
101 Cass civ., 16 ottobre 2007, n. 21748, caso "Englaro"; Cass., sez. un. pen., 18 dicembre 2008-21 gennaio 2009, n. 2437; Corte cost., 15 dicembre 2008, n. 438.
102 Corte cost., 15 dicembre 2008, n. 438.

l'autonomia individuale è assunta fino al punto che, per esprimerne la valenza, la scienza giuridica parla di <<sovranità>> della valutazione individuale. Soprattutto in questa luce si sono manifestate più o meno ampie aperture anche con riferimento alla decisione che coinvolga la propria morte, come nella giurisprudenza citata poco sopra. Nello spirito della Carta non entrano versioni del personalismo che, prescindendo dall'autonomia dei singoli, comportino rigide posizioni di parte; anzi, si impone una ricostruzione per così dire dal basso.

Occorre che su queste basi si crei l'*alleanza terapeutica* tra medico e paziente, alleanza in cui si coniugano concezioni soggettive (compresa quella del medico, che ha una sua opinione di e sulla scienza medica), concezioni collettive, concezioni della scienza medica. L'art. 20 del Codice di deontologia medica stabilisce appunto che "*La relazione tra medico e paziente è costituita sulla libertà di scelta e sull'individuazione e condivisione delle rispettive autonomie e responsabilità. -Il medico nella relazione persegue l'alleanza di cura fondata sulla reciproca fiducia e sul mutuo rispetto dei valori e dei diritti e su un'informazione comprensibile e completa, considerando il tempo della comunicazione quale tempo di cura*"). Al paziente, perciò, nonostante sia il soggetto "debole" del rapporto, spetta l'ultima parola tramite la sua consapevole adesione, la quale costituisce la nozione concreta di salute da impiegare nel caso.

Vaccini in tribunale

Succede che molti casi di presunti o reclamati danni da vaccino o da farmaci finiscano in tribunale dove si confrontano parti in causa (a volte persino un ospedale contro un malato o parenti di un malato deceduto). E alla fine ovviamente il tribunale emette una sentenza la quale si presume sia la più giusta possibile. Eppure succede che talvolta i tribunali ammettano il ricorso del danneggiato, altre volte lo respingano. È successo anche con casi di bambini ai quali è stato riconosciuto il nesso causale tra autismo e vaccinazione. In altri casi il nesso è stato rifiutato. Recentemente una sentenza ha rifiutato di riconoscere un danno vaccinale sulla base delle risultanze del caso Wakefield, che non è affatto chiuso come si vorrebbe far credere. Questo perché se è vero che gli studi osservazionali (nessuno randomizzato su due gruppi comparabili) negano che vi sia associazione tra vaccinazioni e autismo (cosa peraltro ottima), tali studi per quanto ben fatti non sono tecnicamente in grado di escludere che pochi casi con determinate caratteristiche possano aver subito un danno dal vaccino. Questo argomento sarà ripreso in seguito.

Negli USA sono riconosciuti molti più casi di danni post-vaccino e in generale per cause mediche, rispetto ai Paesi a risorse limitate dove un cittadino non si rivolge al giudice neppure in presenza di palesi prove. Le differenze sono dovute a una maggiore ricchezza diffusa o a ragioni socio-culturali (in Africa i cittadini sono spesso analfabeti e non possono pagarsi un avvocato). Tutto ciò comunque genera incertezza nei cittadini. Tutto ciò non può non disorientare medici e cittadini e pone l'obbligo a chi si interessa di tali temi di attenersi alle migliori tradizioni di onestà intellettuale e prudenza.

Il problema del riconoscimento dei possibili, anzi probabili, danni da vaccino in pochi soggetti particolarmente sfortunati (si può dire sfortunati perché non esistono mezzi per identificare tutti i soggetti a rischio) è molto serio. Se si chiede alla popolazione, ivi compresi coloro che sono "esitanti" perché non ne vedono il beneficio per sé, di vaccinarsi per il "bene comune", è eticamente imperativo occuparsi, con la massima disponibilità e fiducia, di coloro che possono subire un danno da tale scelta altruistica. In caso contrario, è ovvio che coloro che ritengono di aver ingiustamente avuto un danno e di non essere nemmeno riconosciuti né risarciti vadano ad alimentare le schiere degli attivisti che sparano a zero contro tutto e contro tutti. Anche su questo problema i medici si trovano spesso sulla frontiera che divide le autorità dal cittadino e loro malgrado sono chiamati ad esprimere una "opinione".

Il principio di precauzione, che ha anche matrice europea, deve essere applicato «*in tutti i casi in cui una preliminare valutazione scientifica obiettiva indica che vi sono ragionevoli motivi di temere i possibili effetti nocivi…sulla salute degli esseri umani, ma i dati scientifici non consentono una valutazione particolareggiata del rischio*» e riguarda le «*ipotesi di rischio potenziale, anche se questo rischio non può essere interamente dimostrato, o la sua portata quantificata o i suoi effetti determinati, per l'insufficienza o il carattere non concludente dei dati scientifici*» (*Comunicazione della Commissione sul principio di precauzione*, 2 febbraio 2000, n. 1, C5-0143/2000).

5.
INFORMAZIONE E ATTUALITA'

Non vi sono dubbi che le vaccinazioni abbiano contribuito al progresso della medicina e che contribuiscano ancora alla riduzione di morbilità e mortalità, soprattutto in Paesi ad alta prevalenza di malattie trasmissibili. Questa convinzione è sempre stata presente, sia negli operatori sanitari sia nella popolazione, tanto che la vaccinazione è una pratica preventiva in atto normalmente da generazioni. Tuttavia, in questi ultimi tempi l'attenzione sul tema è aumentata, sia per la tendenza ad introdurre nuove vaccinazioni e ad aumentare la copertura delle esistenti, sia per una maggiore partecipazione dell'opinione pubblica alla formazione del consenso sui temi della salute. Purtroppo, sovente il dibattito viene ridotto in modo semplicistico ad una controversia tra favorevoli (pro-vaccini) e contrari (anti-vaccini), come accade tra le tifoserie presenti ad un derby calcistico. Molte energie dei pro-vaccini sono spese per 'combattere' gli anti-vaccini e viceversa. In questa decadenza dell'informazione a prodotto di consumo effimero e di scarsa scientificità, giocano sicuramente un ruolo i moderni sistemi di comunicazione e soprattutto i social media.

Da una parte è facile incontrare messaggi proposti da "esperti" i quali sostengono che chi contesta le vaccinazioni è un "cretino"[103], mentre dall'altra si trovano affermazioni quali "i bambini iper intelligenti sono esenti dai vaccini" o "coi vaccini si indebolisce il sistema immunitario per tutta la vita",[104] o amenità simili. A fronte di tale "dibattito" le autorità sanitarie si trovano in difficoltà a controllare il fenomeno della disaffezione dal vaccino ("vaccine hesitancy" in termini anglosassoni) e tendono a pensare che l'introduzione dell'obbligatorietà potrebbe risolvere la discussione a favore della generale applicazione dell'intervento. La discussione è così accesa che ovviamente anche i politici che si occupano di sanità pubblica tendono a concentrare gli sforzi su questo problema, talvolta con demagogia e talvolta sulla base di errata informazione, anche distogliendo l'attenzione da altre pratiche di prevenzione ancora molto efficaci e soprattutto dall'estremo bisogno, in materia, di una raccolta paziente e sistematica dei dati epidemiologici e di ricerca di nuovi sistemi diagnostici.

I medici si trovano sul "fronte" e il loro ruolo, così delicato e importante, oscilla tra quello di un funzionario dello Stato - che deve obbedire agli ordini del "datore di lavoro" - e quello di un consigliere del proprio paziente, considerato nella sua singolarità di persona che chiede per sé e i figli il migliore trattamento possibile. Come si vedrà, anche se il giudizio generale sul sistema di prevenzione mediante la vaccinazione è positivo, lo "stato dell'arte" non consente di considerare chiuso il capitolo della ricerca e miglioramento. Di fatto esistono poche "certezze scientifiche" che

---

103 "Chi è contro i vaccini è un cretino". Roberto Burioni su "Il foglio" 26 gennaio 2017
http://www.ilfoglio.it/scienza/2017/01/26/news/burioni-contro-nogarin-vaccini-figli-cretino-117048/
104 http://www.mednat.org/vaccini/vaccini_base.htm

possano dirimere tutti i dubbi su tutti i vaccini e che possano dettare delle "regole" basate su evidenze incontrovertibili.

Allarmismi, ottimismi e distorsioni

Non è questo il luogo per rilevare tutte le forzature e false notizie che circolano in rete per opera di persone che, spacciandosi per esperti, sparano a zero contro le vaccinazioni come fossero la causa di tutti i mali subiti da loro, dai figli o dalla società. Le autorità sanitarie e le società scientifiche sono consapevoli di questo problema di "informazione" e "disinformazione", giacché la gente oggi si informa in rete e prende per buone molte cose che circolano senza controllo. Il problema, d'altra parte, non è certo sminuito né dalle demonizzazioni, né dalle condanne, né dalle contro-informazioni estremistiche, che cercano di bilanciare le notizie negative fornendo continue rassicurazioni sui vaccini e preoccupanti previsioni sulle nefaste conseguenze della loro negazione.

Ci si può chiedere, d'altro canto, quale risultato potrebbe avere un certo grado di allarmismo che si potrebbe ascrivere anche alle dichiarazioni delle stesse autorità sanitarie

"*La copertura vaccinale nel nostro Paese* – rileva Walter Ricciardi, presidente dell'ISS - *è al limite della soglia di sicurezza e diventa ormai improcrastinabile l'approvazione del nuovo Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale proposto da Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità, Istituto Superiore di Sanità e Agenzia Italiana del Farmaco al Tavolo di coordinamento per la prevenzione delle Regioni italiane*". Secondo i dati sono scese sotto al 95% le vaccinazioni per poliomielite, tetano, difterite ed epatite B e la percentuale scende ulteriormente per le vaccinazioni contro il morbillo, la parotite e la rosolia che raggiunge una copertura dell'86%, in calo di oltre il 4% in appena un anno. Le conseguenze, sottolinea Ricciardi, sono per tutta la collettività. "*Se non si ha più la cosiddetta 'immunità di gregge' - ricorda l'esperto - aumenta il rischio che bambini non vaccinati si ammalino, che si verifichino epidemie importanti, che malattie per anni cancellate non siano riconosciute e trattate in tempo*".[105] Sempre Ricciardi, nel corso del 48° Congresso Nazionale della Società di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI) ha dichiarato "*L'allarme sulle vaccinazioni, lanciato più volte, stavolta sembra sia stato recepito e ha conosciuto una spinta da manuale"* e ha concluso riferendosi al "decalogo" per i vaccini "*Questa è l'unica chiave per arginare il pericoloso ritorno di malattie infettive dimenticate dovuto al calo delle coperture vaccinali*"[106]. A parte che non si capisce quale sarebbe il "pericoloso ritorno" (che non esiste) né di quali malattie "dimenticate" stia parlando, va notato che questo discorso agli igienisti (di cui gran parte sono medici) è stato fatto in un "simposio" inserito nel congresso SItI denominato "SPMSD", che significa Sanofi Pasteur MSD, produttori di AVAXIM®, COVAXIS® / TRIAXIS®, HEXYON®,

105 http://www.ore12.net/poche-vaccinazioni-in-italia-rischio-epidemie/
106 http://quellichelafarmacia.com/24911/lesperienza-della-malattia-e-la-possibilita-di-prevenzione-le-testimonianze-dei-pazienti-al-congresso-siti-2015/

IMOVAX® POLIO, GARDASIL®, HBVAXPRO®, M-M-RVAXPRO®, PNEUMOVAX®23 e molti altri.

In altra occasione, Ricciardi ha dichiarato che «*Ci aspettiamo, anche in Italia, i primi casi di poliomielite e difterite, dovuti al calo delle vaccinazioni*» «*I batteri circolano ed essendoci migliaia di bambini non protetti contro poliomielite, difterite, tetano, morbillo, parotite, rosolia è ovvio che ci saranno, oltre ai casi che noi normalmente conosciamo, nuove infezioni*».[107] A proposito di queste notizie, che certo non tranquillizzano l'opinione pubblica, va rilevato che secondo i recenti criteri di epidemiologia e di medicina basata sulle evidenze, ciò che "ci si aspetta" andrebbe dimostrato o smentito da uno studio adeguato e ciò che è "ovvio" o semplicemente probabile non necessariamente è anche vero nella realtà. I fattori che determinano l'epidemiologia delle malattie infettive sono tanti e variabili, alcuni nemmeno conosciuti, al punto che è impossibile fare previsioni di tal tipo basandosi sul senso comune. Questa prudenza nelle dichiarazioni pubbliche è tanto più necessaria se chi parla non esprime un'opinione personale come tante altre, ma lo fa nella veste del direttore dell'ISS. Di fatto, se è vero che c'è stato un minimo calo della copertura vaccinale, non vi è alcuna evidenza che siano comparsi casi di poliomielite e/o di difterite in numero superiore alle attese. Né si registra alcun pericolo per la salute pubblica per le altre malattie menzionate per le quali, tuttalpiù, si sono verificati pochissimi casi in persone non vaccinate e (per la parotite e recentemente anche la meningite) anche in persone vaccinate. A onore dell'ISS bisogna comunque segnalare che nei mesi di gennaio e febbraio 2017 ha diffuso informazioni corrette finalizzate a stroncare la "paura epidemica" che si stava diffondendo quest'inverno per la meningite.

Se da una parte è chiaro che internet permette la diffusione di notizie allarmistiche e non controllate, destano grosse perplessità dichiarazioni di persone che dovrebbero essere competenti, come quelle testuali della dott.ssa Nicoletta Luppi (non medico, dal 2012 Presidente e Amministratore Delegato di Sanofi Pasteur e dal 2015 Presidente del Gruppo Vaccini di Farmindustria e Presidente e Amministratore Delegato di MSD Italia, consociata italiana della multinazionale farmaceutica Merck & Co.) di fronte ad un'ampia platea di giovani al Meeting di Rimini 2016 in cui ha difeso e propagandato i vaccini affermando tra l'altro "*Abbiamo la storia della vittoria nei confronti dell'influenza grazie alle vaccinazioni. Il primo esempio, quella della spagnola del 1918, si studia nei libri di scuola: ha generato 50 milioni di morti, l'influenza asiatica del '57 tra 1 e 4 milioni di morti, lo stesso quella di Hong Kong del '68, tra 1 e 4 milioni. L'ultimo caso recente, l'H5N1, ha avuto un esito diverso perché tra le epidemie precedenti e quest'ultima epidemia c'è stata la vaccinazione".* La dottoressa potrebbe riflettere meglio sul fatto che nei confronti dell'influenza non c'è stata nessuna "vittoria" grazie alle vaccinazioni: si tratta di una vaccinazione poco efficace e che si raccomanda solo alle persone anziane in cui l'influenza potrebbe causare

107 http://www.sanitainformazione.it/salute/vaccini-ricciardi-iss-torneranno-poliomielite-difterite-burioni-medici-anti-vaccini-radiare-malattieinfettive-formazione/

aggravamento di patologie preesistenti. Ed anche nel caso delle persone anziane ci sono pubblicazioni autorevoli con sostanziali dubbi sulla sua efficacia nel prevenire la mortalità[291]. E comunque si tratta di un esempio infelice, anche perché tutti sanno quanto spreco di denaro pubblico per comprare vaccini inutili fu fatto in occasione delle recenti, solo paventate, epidemie che da allarmi OMS avrebbero potuto causare milioni di morti (aviaria e suina).

Morti da influenza: che c'entrano i vaccini?

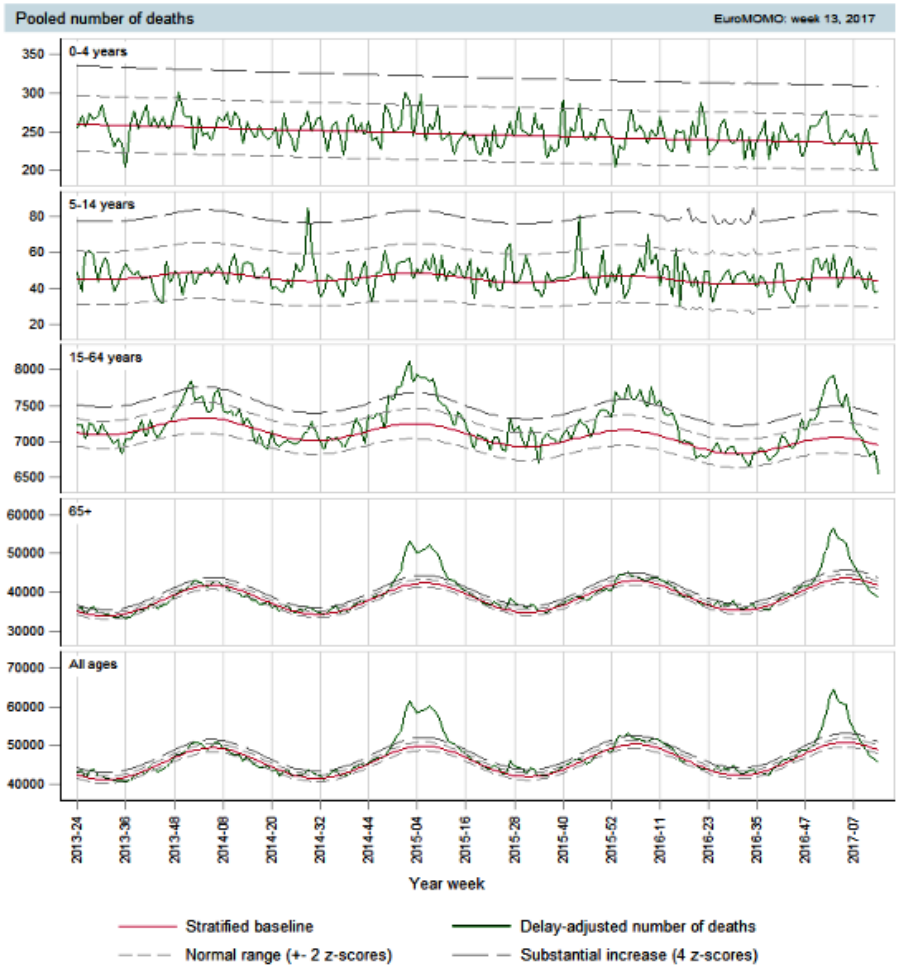
La stagione invernale è finita e si fanno i bilanci degli effetti dell'influenza. Quest'anno la malattia ha colpito duramente, ma non per questo si devono trarre delle conclusioni affrettate sulle cause del fenomeno. Ciò si riferisce in particolare alle dichiarazioni di Walter Ricciardi, il quale ha legato i danni dell'influenza alla mancata vaccinazione. Nel Gr2 delle 7.30 il 11 Aprile 2017, il presidente ISS ha dichiarato *"Noi abbiamo perso circa 18.000 anziani che non si sono vaccinati contro l'influenza".* La notizia non era del tutto nuova: In un servizio su Repubblica.it (17 Marzo 2017) dal titolo "*L'anno nero dell'influenza: "Morti ventimila anziani in più*", Ricciardi affermava tale dato, dicendosi convinto che "*Il virus A/H3N2 è stato particolarmente virulento e di contro abbiamo avuto una bassa copertura vaccinale negli anziani*. *Il dato sta scendendo progressivamente negli ultimi anni, fino ad essere arrivato l'anno scorso subito sotto la soglia del 50%*". Ricciardi aggiungeva che "*nei Paesi dove la copertura vaccinale è maggiore rispetto al nostro e le raccomandazioni sono estese anche ad altri gruppi di popolazione l'eccesso osservato è stato di gran lunga inferiore a quello italiano*". In un'intervista sul periodico Doctor33 (20 Marzo 2017) *dal titolo "Morti per influenza, Ricciardi: conseguenze dei no ai vaccini"* il Presidente ISS dichiarava*: «Purtroppo non siamo riusciti a convincere l'anno scorso gli anziani a vaccinarsi contro l'influenza e così abbiamo avuto migliaia di nonni che potevano rimanere con i nipoti e invece non ci sono più»* e poi *«Queste si chiamano morti evitabili e quando abbiamo migliaia di morti evitabili possiamo considerarci in una vera e proprio emergenza, soprattutto laddove abbiamo invece presidi assolutamente efficaci e sicuri come i vaccini».*

Il problema della profilassi dell'influenza è serio, sia perché si tratta di una malattia che colpisce milioni di persone ogni stagione e siamo sempre sotto l'incubo delle mutazioni che possano generare forme molto patogene, sia perché non abbiamo terapie antivirali molto efficaci e sicure. Per questo è importante stare ai dati precisi, senza sottovalutare alcun fattore possibilmente coinvolto nell'epidemia e senza sopravvalutare la protezione eventualmente conferita dal vaccino. Per quanto riguarda la cifra indicata di 15-20,000 morti in più della mortalià attesa nella stagione, è probabile che sia corretta ed è anche possibile (ma non certo) che le cause siano complicazioni insorte durante o dopo l'influenza. Infatti, gli stessi dati di *Influnet* (il sistema di sorveglianza epidemiologica della sindrome influenzale)[108] mostrano una coincidenza del picco di mortalità con il picco dell'influenza. Vale la pena comunque notare che secondo i dati di *Epicentro* (Il Centro

[108] http://www.iss.it/flue/

nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute dell'ISS)[109] "*l'età mediana dei casi gravi è stata di 72 anni ed il 95% dei casi gravi ed il 100% dei decessi presentava almeno una patologia cronica pre-esistente: malattie cardiovascolari, respiratorie croniche, diabete. Non è stato segnalato nessun caso grave di influenza confermata in donne in gravidanza. Nella maggior parte dei casi gravi è stato isolato il virus A/H3N2*".

Bisogna notare che *Euromomo* (il principale sistema di monitoraggio della mortalità in Europa)[110] segnala effettivamente un eccesso di mortalità per qualsiasi causa nelle prime settimane del 2017, in particolare tra gli anziani di età compresa tra 65 anni e oltre (a fine inverno per fortuna la mortalità è normalizzata nuovamente).



Andamento della mortalità in Europa dal 2013 al 2017. Dati Euromomo.[111]

[109] http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews.asp
[110] http://www.euromomo.eu/index.html
[111] http://www.euromomo.eu/index.html

Questo “picco” si osserva nel 2017 ma non nel 2016; eppure i dati del Ministero della Salute riportano una copertura del 48.6% nel 2014-15, del 49.9% nel 2015-16, mentre quest’anno 2017 siamo attorno al 50%. Quindi non c’è stato alcun calo della copertura vaccinale negli ultimi tre anni e la differenza di mortalità tra 2016 e 2017 non pò essere attribuita direttamente alle differenti coperture vaccinali. Inoltre, il picco di quest’anno si è presentato in Belgio, Francia, Grecia, Ungheria, Italia, Spagna, Portogallo, Svizzera, mentre non si vede (o è minimo) in Danimarca, Estonia, Finlandia, Norvegia, Svezia, Gran Bretagna. Confrontando questi andamenti epidemiologici con i dati disponibili sulle coperture vaccinali del Centro di controlo delle malattie europeo (EDCD)[112], si nota che l’eccesso di mortalità si è verificato in Paesi che normalmente hanno copertura vaccinale come la nostra (esempio Francia, Spagna, Portogallo) mentre è stato inferiore o addirittura inesistente in Paesi con copertura vaccinale più bassa della nostra (Danimarca, Estonia, Norvegia, Svezia). In sintesi, i dati epidemiologici disponibili non confermano una correlazione tra mancata copertura vaccinale e gravità della malattia influenzale. Per dare consistenza a tale ipotesi bisognerebbe dimostrare, come minimo, che i casi gravi si siano verificati solo tra i non vaccinati, un dato che al momento non risulta da alcuna statistica.

Per spiegare il fenomeno dell’aumento di mortalità restano quindi tre possibilità: a) il virus nel 2107 è stato particolarmente virulento, b) il vaccino non ha funzionato come sperato, c) esistono altri fattori che spiegano il picco di mortalità in alcune nazioni, che andrebbero identificati in base ad opportuni studi.

Ovviamente, un problema così complesso come la profilassi dell’influenza non può essere risolto in poche battute, ma è importante sapere che nel dibattito in corso esistono varie posizioni e sarebbe miope puntare solo sulla vaccinazione come mezzo di profilassi. Contrariamente a quanto si sente dire che “il vaccino non è un’opinione”[113], le opinioni diverse in questo campo sono legittime e opportune, preludendo ad un maggiore realismo e invitando ad esplorare i campi ancora oscuri del problema.

Il problema dell’efficacia dei vaccini sarà ripreso in seguito, dato che in questa sede premeva indicare come una certa informazione “sbilanciata” sia diffusa non solo dai siti anti-vaccini ma anche da chi i vaccini li produce e li vende.

Quando l’AIFA in un comunicato del 30 maggio 2017 scrive “*In Italia, ogni anno, i vaccini salvano milioni di vite. I vaccini hanno debellato malattie mortali, sono farmaci efficaci e sicuri che tutelano la salute*” non si può non restare perplessi. Vero che il comunicato è stato diffuso in reazione ad uno del CODACONS che sosteneva la pericolosità dei vaccini, ma dove sono i milioni di vite salvate quest’anno? Forse quelle che sarebbero quest’anno morte di polio, di difterite, di tetano, di pertosse, di morbillo? Ma allora i vaccini salvano anche quelli che sarebbero morti di vaiolo! Il vaiolo è stato certo debellato anche dai vaccini, ma questo non è un valido motivo per dire che

---

[112] http://ecdc.europa.eu
[113] http://www.ilfoglio.it/scienza/2016/10/05/news/il-vaccino-non-e-un-opinione-104915/

quest'anno sono state salvate dai vaccini milioni di persone che sarebbero morte di vaiolo se non ci fosse stata la vaccinazione. Se le malattie non ci sono più, significa che molto è cambiato dai tempi in cui c'erano, e le vaccinazioni hanno contribuito a tale cambiamento. Ma non è assolutamente corretto sostenere che tale attività "salvifica" continui attualmente, in Italia, anno dopo anno all'infinito. Ed è anche scorretto sostenere, in un comunicato ufficiale così sintetico ma così importante, che "sono farmaci efficaci e sicuri". Questo per tutte le ragioni sopra dette su cosa significa sicurezza e cosa efficacia. Non basta che l'AIFA faccia un comunicato così ottimista per far avverare quel che sta scritto.

Le informazioni, soprattutto quelle date da fonti ufficiali, dovrebbero essere corrette e rigorose. Ad esempio, per sostenere l'utilità e la necessità delle vaccinazioni in un sito governativo si scrive[114]: "*I costi di un programma vaccinale possono essere previsti, programmati e più contenuti rispetto al costo (imprevedibile) per la patologia che si vuole evitare, ai costi sanitari e non, legati all'assistenza sanitaria e ai trattamenti farmacologici o all'assistenza domiciliare di un soggetto malato (diretti), ai costi indiretti legati alla perdita di produttività per malattia e/o disabilità, ai costi umani in termini di sofferenza e dolore*". Tale opinione è valida e ragionevole in linea di principio; ma non è supportata da analisi concrete e basate su evidenza. Infatti, un conto è vaccinare 10 milioni di individui per prevenire 10.000 casi di malattia realmente verificati in assenza della vaccinazione stessa (cosa che si addice a programmi di vaccinazione in Africa), altro conto è vaccinare 10 milioni di individui per una malattia di cui esistono pochissimi casi o nessuno. Ad esempio, se la poliomielite è dichiarata malattia quasi estinta dall'OMS e la probabilità di contrarla in Europa è scarsa o nulla, si dovrebbe chiedersi quale ragione vi sia per obbligare i bambini a vaccinarsi. Viene da chiedersi se, almeno in questo caso, la libertà di scelta non sarebbe la strategia più ragionevole. Mentre chi avesse la paura di contrarre la malattia (pur inesistente) potrebbe continuare a vaccinarsi, chi invece temesse più gli effetti avversi (pur rari) o la semplice puntura, potrebbe cessare di vaccinarsi. In presenza di reale rischio epidemico (che per definizione non c'è in caso di comparsa di casi sporadici, tanto è vero che non c'è neppure in Paesi a bassissima copertura vaccinale), si potrebbe re-introdurre la vaccinazione di massa, oltre ovviamente agli altri presidi di prevenzione come l'isolamento dei casi e l'identificazione dei possibili contatti. Questo esempio serve a mettere in luce come alcune dichiarazioni generiche delle autorità sanitarie nei documenti ufficiali (come quella citata sul rapporto costo/beneficio) lasciano lo spazio a legittime opinioni diverse.

Un articolo sintetico e interessante sugli allarmismi legati ai vaccini è stato scritto da Guglielmo Pepe (giornalista e importante divulgatore scientifico, già direttore del National Geographic Italia e del supplemento "Salute" de La Repubblica) su Repubblica.it.[115]

---

114 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
115http://pepe.blogautore.repubblica.it/2016/10/31/gli-allarmisti-pro-e-contro-nella-guerra-sui-vaccini/?refresh_ce

Il “decalogo” dei vaccini

La Società Italiana di Medicina Generale ha recentemente diffuso un documento sui vaccini contenente un “Decalogo” che è diffuso anche come Poster[116]. Tale scritto contiene un “Decalogo” che qui è riportato integralmente con brevi commenti. Si confida che tali commenti non siano considerate polemiche pretestuose ma solo delle doverose precisazioni tecniche nel contesto di una seria discussione accademica. Ci sia solo consentito di manifestare una certa perplessità sulla scelta di chiamare tale elenco di opinioni come un “Decalogo”, cosa che richiama inevitabilmente le “Tavole della Legge” di biblica memoria.

1. *Le vaccinazioni, insieme alla sanitarizzazione delle acque, sono considerate dall’organizzazione mondiale della sanità, le più importanti misure di prevenzione in sanità pubblica nel mondo.*

COMMENTO: In teoria è vero, in pratica oggi non si applica all’Italia. L’OMS ha uno sguardo sul mondo, quindi questo primo punto vale sicuramente nei Paesi poveri del Mondo, mentre tale concetto non si inserisce nel contesto dei problemi di sanità pubblica dei Paesi ricchi, dove le malattie sono completamente diverse e dipendono da altri fattori, non di tipo infettivo ma legati allo stile di vita. Oggi da noi si parla di epidemie di diabete, obesità, suicidi e via dicendo. Le epidemie infettive realmente causa di morbilità significativa sono da Influenza e HIV. Nel primo caso abbiamo certamente la vaccinazione (ma non sempre efficace), nel secondo valgono altre misure di prevenzione, le quali oltretutto varrebbero - se ben spiegate - anche in molte altre malattie sessualmente trasmissibili. Nella situazione attuale di scarsità di risorse viene da chiedersi se l’enorme aumento di investimenti per i vaccini effettuato nel nuovo piano sanitario risponde realmente alle necessità di salute della popolazione.

2. *I vaccini sono prodotti farmaceutici e come tali sono sottoposti a tutte le procedure autorizzative obbligatorie. I vaccini sono costituiti da microorganismi o da loro parti, privati della capacità infettante ma che mantengono le loro proprietà immunogene in grado di stimolare la risposta protettiva da parte del nostro organismo.*

COMMENTO: Non è vero che i vaccini siano trattati come gli altri prodotti farmaceutici. Per la registrazione è richiesta (ovviamente) una prova di buona fabbricazione, ma non è richiesta né la prova di farmacocinetica (dove e quanto vanno a finire nell’organismo) né la prova di efficacia (nel senso che protegge dalla malattia) in doppio cieco randomizzato su popolazione adeguata. Nella composizione qui indicata stranamente mancano gli “adiuvanti”, che sono stati chiamati in causa per varie reazioni avverse anche croniche.

3. *Sono oltre venti le malattie infettive che possono essere prevenute con i vaccini.*

---

[116] https://www.simg.it/documenti/Opuscolo_Vaccini/opuscolo.pdf

COMMENTO: Bene, ma in poche c'è una prova sicura di efficacia. Tutto si gioca su quel "possono": un conto è la teoria e la plausibilità, un conto è la prova. Sono necessarie maggiori ricerche da organismi indipendenti rispetto alle case produttrici. Sopravvalutare l'efficacia del vaccino (pur presente) anche a livello di investimenti pubblici potrebbe essere un modo di trascurare altre forme di prevenzione.

4. *Le attuali generazioni non hanno conosciuto le malattie infettive del passato che provocarono molti decessi o disabilità (basti pensare alla difterite e alla poliomielite). I nostri anziani sono i migliori testimonial di questo passato non lontanissimo che potrebbe ritornare. Le morti dovute ad infezioni che tendono a ricorrere attualmente (meningite) scatenano talvolta reazioni smodate e irrazionali riportandoci però nella razionalità dell'importanza della vaccinazione come atto preventivo.*

COMMENTO: Se i nostri anziani sono i testimonials del passato, i nostri figli e nipoti sono coloro che subiscono moltissime più dosi di vaccino, la cui utilità è da valutare nelle attuali condizioni epidemiologiche e la cui pericolosità resta un azzardo in assenza di mezzi di screening adeguati dei soggetti a rischio di reazioni avverse. Che in passato le vaccinazioni abbiano contribuito a debellare alcune malattie è probabile, ma molte altre (es. colera, tifo, tubercolosi, peste, malaria) sono scomparse o quasi senza vaccini. Il calo della mortalità nel corso del Novecento è stato dovuto anche alle terapie sempre più efficaci. Basti pensare agli antibiotici e agli antivirali di nuova generazione. Non c'è alcuna prova che malattie come la polio e la difterite potrebbero tornare se calasse la copertura vaccinale, mentre è certo che eventuali focolai potrebbero essere controllatissimi con gli attuali mezzi. L'influenza resta ancora un vero pericolo, ma qui purtroppo i vaccini sono spesso inefficaci.

5. *La non obbligatorietà della vaccinazione non toglie il concetto della sua utilità. La consapevolezza da parte del cittadino alla vaccinazione rientra nel moderno processo di coinvolgimento consapevole in questa pratica di sanità pubblica reciproca che oltre a proteggere se stessi protegge anche chi vive intorno a noi.*

COMMENTO: Certamente questa affermazione è condivisibile e dovrebbe preludere ad una vera e propria "alleanza" tra medico e il suo paziente, senza obblighi e forzature. Per la precisione, inoltre, che la vaccinazione protegga anche "chi vive intorno a noi" vale (ipoteticamente) solo per alcuni vaccini (morbillo e forse HPV e epatite B per chi ha vita sessuale promiscua) e non per altri (difterite, tetano, polio, Epatite B nei bambini). La pertosse viene contratta e diffusa anche da chi è vaccinato. Che l'"effetto gregge" abbia un grande ruolo nell'efficacia dei vaccini è stato scientificamente messo in dubbio da vari esperti (vedi capitolo 2).

6. I vaccini rinforzano il sistema immunitario, non lo indeboliscono!

COMMENTO: Questo è vero e si percepisce una giusta polemica con coloro che affermano il contrario senza alcuna prova. Tuttavia, va considerato che è proprio per questo "rinforzo" che si

verificano gli eventi avversi. Il problema del vaccino non è che indebolisce il sistema immunitario (forse questa ipotesi è stata presa da qualche sito "antivaccini") ma che lo attiva e induce un eccesso di infiammazione in persone sensibili. I medici dovrebbero sapere che oggi la popolazioine soffre di malattie da ipersensibilità, allergie, autoimmunità, trombosi, cancro, non tanto da malattie da immunodeficienza.

7. *I vaccini possono essere somministrati contemporaneamente salvo alcune particolari eccezioni. In commercio esistono vaccini plurivalenti a tale scopo.*

COMMENTO: Non si capisce cosa voglia dire questo punto del "decalogo". Da una parte dice cosa ovvia, dall'altra omette di dire che per i cittadini è difficile avere i vaccini singoli. Non spiega l'utilità della "esavalente", in cui sono introdotti altri vaccini oltre a quelli obbligatori e la cui obbligatorietà è stata quindi abolita dal Consiglio di Stato in Francia.[117]

8. *I vaccini sono sicuri perché sottoposti a procedure di verifica di efficacia e di sicurezza come tutti i farmaci immessi in commercio. Le eventuali reazioni avverse sono in percentuale straordinariamente inferiori rispetto ai danni causati da ciascuna delle malattie infettive stesse.*

COMMENTO: La prima frase induce facili equivoci: un conto è la "sicurezza" (nel senso che il vaccino è tecnicamente ben preparato) un conto è l'"innocuità" (nel senso che non fa male), un altro conto ancora è l'"efficacia" (quasi mai accertata nelle condizioni epidemiologiche attuali). La seconda frase è fuorviante, perché confronta le reazioni avverse che si possono verificare in una grande popolazione di soggetti esposti al vaccino con i danni ipoteticamente provocati da malattie che da noi neppure esistono.

9. *I vaccini non causano l'autismo, l'encefalite, l'asma o l'epilessia.*

COMMENTO: Bene, menomale. Precisamente, se li causano ciò avviene in un numero di casi talmente scarso da sfuggire ai normali sistemi di segnalazione, che non sono ancora ottimali. Questo sarebbe l'unico punto valido, anche se omette di citare decine di altre potenziali reazioni avverse riconosciute persino nei "bugiardini" e nelle indicazioni del Ministero come precauzionida osservarsi prima della vaccinazione. Certo che la questione dell'autismo (invero non del tutto chiusa) è stata usata e abusata dalla propaganda anti-vaccini per indurre paure e da quella pro-vaccini al fine di denigrare ogni dubbio sui vaccini. Esistono prove di effetti aversi di vaccinazioni, consistenti in modificazioni neurologiche non molto dissimili dall'autismo. Per fortuna sono eventi rari, ma sarebbe imprudente giudicare come "bufale" tutte le segnalazioni che si accumulano.

10. *L'aumento della vita media e della qualità di vita nella popolazione fa si che oggi la vaccinazione non debba essere pensata solo per i neonati e i bambini ma anche per gli adulti, non solo in relazione all'età anche agli stili di vita e all'occupazione.*

---

[117] http://www.conseil-etat.fr/Actualites/Communiques/Vaccination-obligatoire

COMMENTO: Certo vi sono dei circoli che premono per vaccinare tutti e per tutta la vita, con la motivazione di migliorare la "qualità di vita". Tale tendenza a "pensare" la vaccinazione anche per gli adulti trascura il fatto che le malattie infettive sono agli ultimi posti tra le cause di morbilità e mortalità tra gli adulti e gli anziani, ma soprattutto trascura un "piccolo" particolare: la "pensata" deve essere necessariamente seguita da studi clinici di efficacia secondo i criteri della medicina basata sulle evidenze. Attualmente non ci sono studi di evidenza sul rapporto beneficio/costi e rischi per l'estensione delle vaccinazioni a fasce finora esenti. L'unica cosa certa è che l'estensione di vaccini anche nell'età adulta sarebbe un aggravio di spesa per il SSN e un grande... "impegno" per i medici di MG. Prevedere cambiamenti delle politiche vaccinali sulla base di belle "idee" o "opinioni" in assenza di evidenze potrebbe essere pericoloso e costoso, oltre che intrinsecamente anti-scientifico.

Alcune opinioni del presidente dei Pediatri

Un'intervista al dott. Alberto Villani, presidente della Società Italiana di Pediatria (SIP), comparsa su "FamilyHealth"[118] rappresenta un buon esempio di come sia possibile, sull'argomento "vaccini" accentuare alcuni aspetti di per se interessanti, trascurarne altri e darel'impressione che i vaccini siano sempre sicuri e efficaci. La cosa non è indifferente se si pensa che la SIP è tra le società più determinate ad imporre l'obbligo vaccinale. Per tale motivo in questa sezione saranno analizzate le opinioni del dr. Villani sotto una prospettiva critica. Questo non tanto per contestare le opinioni in se stesse, che hanno certamente una loro validità intrinseca, quanto per illustrare come tali opinioni potrebbero, in assenza di precisazioni, indurre a ritenere validi concetti che invece sono scientificamente ancora in discussione.

Nell'intervista, intitolata "10 domande sui vaccini", si legge che "Family Health", ha dichiarato pubblicamente di "credere nella scienza e nella prevenzione" e che "Vorremmo che anche per te i vaccini rappresentassero una scelta consapevole e non solo una risposta a un decreto di legge". Si potrebbe commentare che tale dichiarazione è alquanto bizzarra, visto che se c'è un obbligo di legge, che toglie ogni libertà di scelta, la consapevolezza non ha molto significato. Comunque, essendo condivisibili gli stessi scopi di "Salute per la Famiglia" riguardo alla consapevolezza, vale la pena fare alcune precisazioni sulle dichiarazioni di Villani.

Alla domanda "*In che modo vengono scelti i vaccini da sviluppare?"* la risposta è "*Le rispondo con un'altra domanda. Sa perché oggi la meningite meningococcica è una delle malattie più temute? Perché la sua mortalità è identica a quella di 30 anni fa. (...) Oggi come allora un bambino infettato da meningococco, anche se assistito correttamente e tempestivamente, ha una probabilità su 10 di morire e 3 su 10 di riportare gravi conseguenze. Questo significa che contro questo germe non abbiamo altre armi se non il vaccino*." PRECISAZIONE: A parte il fatto che di solito ad una domanda non si risponde con un'altra domanda, quanto dichiarato NON E' ESATTO. La meningite meningococcica si cura anche

[118] http://magazine.familyhealth.it/2017/05/26/10-domande-sui-vaccini/

con gli antibiotici [292]. Importante in ogni caso è riconoscerla in tempo. Certo i vaccini hanno alcune prove di efficacia (scarse) ma sarebbe miope confidare solo su quelle. Queste prove qui non vengono fornite, presentando solo la gravità della malattia come se questo fosse un criterio sufficiente per somministrare un vaccino. Nessun intervento farmacologico dovrebbe essre fatto senza una prova sicura di un rapporto favorevole rischi/benefici.

Si legge poi "*Purtroppo non è lo stesso per altre malattie, molto gravi e che rischiano di tornare se la copertura vaccinale non rimane elevata. Ne è un esempio la pertosse, causata dal batterio bordetella pertussis, molto contagioso e capace di danneggiare le vie respiratorie in modo molto grave soprattutto nel bambino piccolo e talvolta tale da richiedere il ricovero in ospedale. La pertosse può inoltre causare, soprattutto nei più piccoli, morte e gravi conseguenze: il rischio maggiore è quello di esiti a lungo termine conseguenti anche alla scarsa ossigenazione. Durante gli attacchi di tosse può infatti arrivare poco ossigeno al cervello. Un altro esempio è il morbillo: in un caso su 1000 dà encefalite, in un caso su 1000 dà panencefalite e in casi più rari può portare a morte, soprattutto nei soggetti immunocompromessi*." PRECISAZIONE: Questo concetto non risponde alla domanda iniziale. Il fatto che una qualsiasi malattia sia grave e dia poco ossigeno al cervello non significa che la vaccinazione sia necessaria né che debba essere imposta per legge. Il vaccino della pertosse è già tra quelli raccomandati e in regione Veneto (non obbligatorio) e molti si vaccinano senza problemi. Il fatto poi che il morbillo sia una malattia abbastanza seria è vero, e la vaccinazione è raccomandabile. Certo nel 1985 la mortalità si era ridotta di 1000 volte rispetto ai primi del Novecento, prima dell'introduzione del vaccino ed era di poche unità/anno. NON vi è alcun bisogno di renderla obbligatoria.

Si legge poi "*Quello che accomuna queste 3 malattie di cui le ho parlato è l'assenza di mezzi efficaci per combatterle. L'unico modo è evitare di ammalarsi e quindi fare prevenzione e sollecitare il nostro sistema immunitario a difenderci in caso di infezione*." PRECISAZIONE: Non è esatto: il contagio si può prevenire con molti altri mezzi non vaccinali (sia precauzioni individuali che interventi sociali e di igiene edilizia) che sono noti e descritti da esperti di igiene (vedi capitolo 2). La loro ignoranza non giustifica tali affermazioni, anzi è pericolosa.

Domanda: " *Per quali malattie speriamo/attendiamo il vaccino?*" Risposta di Villani: "*Sicuramente la tubercolosi e l'AIDS da virus HIV. Altre linee di ricerca riguardano vaccini contro i tumori e anche le malattie neurodegenerative come l'Alzheimer.*" PRECISAZIONE: Il vaccino per l'"AIDS da HIV" è stato cercato invano per decenni con investimenti miliardari, quello per la tubercolosi esiste già (!). Per Alzheimer è pura ipotesi. Ovviamente, per quasi tutte le malattie infettive e pure non infettive (aterosclerosi) le case farmaceutiche cercano nuovi vaccini, ma questo non vuol dire nulla sulla loro efficacia, innocuità e raccomandabilità.

Domanda: "*Perchè vaccinare i bambini così piccoli e non aspettare che l'individuo abbia completato lo sviluppo del suo sistema immunitario?*" Risposta: "*Malattie come la meningite, la pertosse, la difterite e il morbillo sono particolarmente pericolose e mortali nel bambino piccolo, soprattutto nel suo primo anno di vita. (...) Quando un bambino contrae per la prima volta un qualsiasi germe scatena una risposta immunitaria estremamente diversificata, ampia e aspecifica, con un elevato dispendio energetico. Potremmo dire che "non sapendo chi ha davanti, spara tutte le armi che ha a disposizione".*

Il vaccino, invece, aiuta a preparare una risposta estremamente selettiva contro quella parte di germe che è potenzialmente lesiva e pericolosa e soprattutto creando una memoria nel sistema immunitario." PRECISAZIONE: La frase "non sapendo chi ha davanti, spara tutte le armi che ha a disposizione" lascia perplessi sul piano dell'immunologia. Ma se anche fosse così, certo ciò non sarebbe una buona base teorica per sostenere l'obbligatorietà di 12 vaccini, contenenti migliaia di diverse sostanze, più ripetute dosi di adiuventi. Ripetiamo: per sostenere la validità di qualsiasi vaccino non basta fare appello ad una generica capacità di rinforzare il sistema immunitario, sono necessarie delle prove di efficacia.
Continua il dr. Villani: "*Spesso i genitori temono che il vaccino determini una stimolazione del sistema immunitario troppo elevata. Questo non è assolutamente vero, proprio perché la stimolazione è estremamente selettiva e mirata. Un banale raffreddore da rinovirus in un bambino molto piccolo determina una risposta immunitaria che è migliaia e migliaia di volte superiore a quella che si otterrebbe facendo tutti i vaccini disponibili insieme*." PRECISAZIONE: Si tratra di una opinione opinabile. Stimolare troppoil sistema immunitario può essere pericoloso. Il fatto stesso che un singolo vaccino produca febbre molto forte e convulsioni significa già che stimola molto!. Inolte, non è corretto sostenere che lo stimolo è solo selettivo e mirato, avendo nella composizione anche degli adiuvanti, che sono per definizione stimoli aspecifici e altri ingredienti potenzialmente tossici (alluminio) e che quindi causano o peggiorano l'infiammazione (v. capitolo 3)

Altro concetto riferito da Villani: "*Per quanto riguarda la possibilità di ammalarsi nonostante la vaccinazione, non possiamo negare che questo possa accadere. Ma in questo caso la malattia si manifesta in modo più lieve e in genere senza conseguenze gravi*." PRECISAZIONE: Certo che è così. Sia chiaro comunque che questo non è sempre e solo un fatto positivo. Infatti, i malati "asintomatici" portano in giro il microbo inconsapevolmente e possono infettare altri, anche nell'ambiente scolastico. Proprio per questo non sarebbe corretto dare la colpa delle eventuali piccole epidemie solo ai soggetti non vaccinati.

Doamnda: "*Nel corso degli ultimi anni, la voce dello scetticismo degli antivaccinisti continua a farsi sentire e a spaccare in due l'opinione pubblica. I dubbi riguardano spesso la sicurezza, oltre che l'efficacia. Perchè tutto questo scetticismo? Cosa c'è di vero, cosa è cambiato nel tempo?*" Risposta: "*Partiamo da quello che è vero: le vaccinazioni sono sicure ed efficaci, ne è testimonianza il fatto che ne vengono fatte milioni e milioni di dosi in tutto il mondo con minimi e rari effetti collaterali. (...) Oltre a questo, dobbiamo ricordarci che prima di essere messo sul mercato e quindi diffuso alla popolazione ogni vaccino, come ogni farmaco, è il frutto di numerosi anni di sperimentazione e di controlli che continuano anche nel post-marketing*." PRECISAZIONE: che i vaccini siano "sicuri" è vero (ci mancherebbe altro!), ma ciò non significa che siano innocui. Sicurezza è un concetto tecnico che riguarda la procedura di preparazione, mentre innocuità è un concetto clinico. I vaccini NON sono innocui, lo dimostra l'AIFA e si spera che il presidente SIP conosca i dati. L'efficacia poi va provata prima di essere dichiarata (vedi capitolo 1). Certo l'efficacia di alcuni vaccini è notevole e chi vuole può certo vaccinarsi, ma da qui a rendere obbligatoria per tutti (coi relativi rischi) una pratica il cui rapporto rischio/beneficio spesso è incerto, ce ne passa.

Domanda. "*Come possiamo combattere lo scetticismo e l'antivaccinismo?*" Risposta: "*Contro lo scetticismo l'arma principale è sicuramente l'informazione e la trasparenza da parte di tutte le parti che hanno a che fare con i vaccini, comprese le aziende farmaceutiche, gli operatori sanitari e le strutture sanitarie*. " PRECISAZIONE: Questo è un concetto del tutto condivisibile, che contrasta col fatto che gli Ordini dei medici, a seguito di un documento del 2016 della Federazione, hanno iniziato a sanzionare fino alla radiazione i medici che danno informazioni (anche solo parzialmente) diverse da quelle ufficiali. Eppoi sarebbe opportuno che le fonti ufficiali dessero il buon esempio nell'obiettività delle informazioni fornite: La FNOMCeO nel suo documento sui vaccini non cita riviste scientifiche ma cita al numero 1 un libro pro-vaccini di un dirigente di casa farmaceutica che produce i vaccini.

Ultima domanda: "*Tra i vaccini che fanno discutere c'è quello antinfluenzale. Solo in pochi si vaccinano. Nel pensiero comune "di influenza non è mai morto nessuno". Utile o inutile?*" Risposta: "*La bufala di qualche anno fa sulla morte di anziani a causa del vaccino antinfluenzale ci può essere di aiuto. In quell'anno abbiamo registrato il minimo storico di persone che hanno fatto il vaccino antinfluenzale; il risultato è stato il più alto numero di decessi e di ricoveri ospedalieri per influenza tra gli anziani. (...) come Società Italiana di Pediatria ci stiamo battendo per vaccinare i bambini al di sotto dei 6 mesi*." PRECISAZIONE: L'influenza è pericolosa soprattutto per gli anziani già defedati per malattie cardiache o respiratorie. Come sopra già illustrato, l'epidemia recente (2015) che ha fatto più decessi tra gli anziani fu dovuta al virus H3/N2 e al fatto che quell'anno il vaccino non funzionò. Che la mortalità fosse dovuta all presunto calo delle vaccinazioni, che fu minimo, è un'ipotesi messa in giro ma non dimostrata. Per quanto riguarda i bambini sotto i 6 mesi, non NON VI E' ALCUNA PROVA DI EFFICACIA PER QUELL'ETA' e non deve essere raccomandata sotto ai 2 anni di vita [30,36], anche perché non vi è alcuna sicurezza sui potenziali effetti avversi in bambini sotto i 2 anni e le reazioni febbrili e convulsioni sono più frequenti nei bambini che negli adulti [293]. Alla luce dei moderni principi dlla medicina basata sulle prove di efficacia (detta anche EBM) il fatto che la SIP si stia "battendo" per vaccinare sotto 6 mesi non può non sollevare perplessità.

Conflitti più aspri

Purtroppo, quando le posizioni si estremizzano nessuno dei "contendenti" ne esce bene, e ciò è viepiù preoccupante se tra costoro vi sono membri delle istituzioni, perché ai cittadini viene a mancare un punto di riferimento superiore, critico ed equilibrato. Segue un esempio tipico: *"Il morbillo è un rischio per la salute pubblica a causa delle attuali basse coperture vaccinali e le complicanze sono ampiamente sottostimate"*. Lo afferma il presidente dell'ISS Walter Ricciardi, in una lettera aperta a Giuseppe Pignatone, Procuratore della Repubblica presso il Tribunale di Roma spiegando l'importanza di avere *"anche la Magistratura al fianco dei medici e degli scienziati per contrastare chi, per diversi e spesso turpi motivi, abusa della credulità popolare, esponendola a rischi gravissimi per sé e per le persone care, spesso bambini ed anzian"*. La controreplica del Codacons: "*Un attacco alla libertà della magistratura e alla sacrosanta neutralità che deve essere garantita dalla giustizia italiana"*. Così il Codacons definisce la lettera inviata dal presidente dell'ISS al Procuratore Giuseppe Pignatone, in cui si chiede ai giudici di schierarsi a favore delle

vaccinazioni di massa. "*Duole poi rilevare che né l'ISS, né Ricciardi, hanno capito che la battaglia del Codacons non è contro i vaccini, che riteniamo indispensabili, ma contro i regali dei medici in conflitto di interesse alle aziende farmaceutiche, attraverso improbabili vaccinazioni di massa dell'intera popolazione per qualsiasi possibile malattia. Forse avrebbe fatto meglio Ricciardi a specificare nella lettera a Pignatone i suoi passati rapporti, del tutto leciti ma forse inopportuni, con le aziende del settore farmaceutico"*, conclude il Codacons (ANSA.it 31.10.2016)[119]. Da notare che il dr. Ricciardi fu nominato prima commissario e poi la carica fu prorogata dal governo nonostante il Movimento 5 Stelle, nel maggio 2015, avesse lamentato un conflitto d'interesse legato alla permanenza di doppie mansioni di professore universitario[120]. Alla fine Ricciardi è divenuto presidente, nonostante lo stesso movimento politico abbia sollevato di nuovo la questione del conflitto di interesse perché "*si fa sponsorizzare un report di prevenzione vaccinale da Crucell, GSK, Pfizer, Sanofi Pasteur MSD*"[121].

A prescindere da chi abbia torto o ragione (le dichiarazioni sul morbillo saranno trattate in seguito), questo esempio illustra come il dibattito sia surriscaldato e difficile. Il medico si trova, ancora una volta, sulla frontiera tra istituzioni e cittadino e per lui, in tale situazione, non è sempre facile decidere da che parte stare.

Il ruolo dell'informazione e le bufale

Si dice che esistono "bufale" sui vaccini, come quella che causerebbero l'autismo. Certamente i movimenti "anti-vaccini", sostenuti da genitori che hanno avuto o ritengono di aver avuto i figli danneggiati, esagerano spesso sia nei toni sia nei dati. Quel che è peggio, nel sottolineare i rischi (cosa ammissibile) tendono a negare una loro utilità (cosa inammissibile). Tuttavia, anche dalla parte "pro-vaccini" si scrivono dati ed opinioni che se non sono proprio "bufale" certo difettano di obiettività e di scientificità. È noto il recente caso della meningite, la cui pericolosità è stata amplificata al punto tale per cui per settimane non si è parlato di altro e alcune Regioni - più per tranquillizzare la popolazione che per evidenze scientifiche - hanno stanziato centinaia di milioni per estendere le vaccinazioni a tutti. Ma quel che risalta in modo paradossale è che tali spese sono state programmate senza alcuna evidenza che fosse in corso alcuna epidemia. A fronte di alcuni dubbi, la Presidente della Regione FVG dichiarò che tali soldi sarebbero stati ben spesi anche se fossero serviti a salvare una sola vita umana. Dichiarazione nobile ed apparentemente ineccepibile, ma se tali milioni fossero stati spesi per interventi sanitari più utili alla popolazione, in condizioni in cui mancano sempre le risorse, non sarebbe stato meglio?

---

119 http://www.ansa.it/saluteebenessere/notizie/rubriche/salute/2016/10/31/vaccini-ricciardi-a-pignatone-bene-magistrati-con-scienza_6a633076-36c8-4974-8f71-ea1692df3379.html
120 http://es-pressa.it/wp/iss-esecutivo-a-lavoro-per-nomina-nuovo-presidente-e-cda-m5s-commissario-ricciardi-in-conflitto-di-interessi/
121 https://fattori5stelle.wordpress.com/2015/12/16/piano-vaccini-e-conflitto-di-interessi/

Un caso interessante e serio accade quando qualche bambino non vaccinato muore di un'infezione prevenibile con vaccino. Ad esempio a ottobre del 2015 si è verificato il caso di una bambina di 28 giorni morta a causa della pertosse al Sant'Orsola di Bologna. Nel sito del Corriere-Salute (giornale tradizionalmente legato a potentati industriali, come altri) si legge[122]: "*La bimba deceduta non era ancora in età da vaccino ed era dunque potenzialmente esposta alla malattia per la presenza di persone e bambini non vaccinati".* Quest'affermazione lascia intendere che i bambini non vaccinati sarebbero in qualche modo responsabili. In realtà, tale illazione andava meglio ponderata per queste ragioni: a) la bambina di quell'età avrebbe dovuto essere protetta dagli anticorpi materni, essendo la madre vaccinata, b) è possibile che ci fosse qualche condizione molto particolare per cui la bambina si trovasse in condizioni di suscettibilità (casi di pertosse in bambini di quell'età sono estremamente rari), c) non risulta alcun contatto con bambini non vaccinati affetti da pertosse che avrebbero potuto trasmettere la malattia se la bimba fosse stata in condizioni di suscettibilità immunologica, d) *B. pertussis* si trova nelle vie aeree anche in bambini vaccinati.

Un'altra interessante storia riguarda il presunto pericolo delle infezioni portate da immigrati o rifugiati. Certo, è un problema per alcune malattie come la tubercolosi, ma per altre come la difterite o il tetano è spesso presentato come fosse un problema di salute pubblica, mentre non lo è affatto.

Semplificazioni

Nel sito della fondazione Humanitas, di cui Mantovani è direttore, si trova una "Enciclopedia" dei vaccini[123] in cui si legge, tra l'altro: "*I vaccini sono prodotti utilizzando una minima parte di agenti infettivi virali o batterici interi vivi e attenuati o inattivati o uccisi (come nel caso del vaccino contro il morbillo-parotite-rosolia) o componenti dei microrganismi (vaccino anti-influenzale) o proteine ottenute sinteticamente (per esempio il vaccino contro l'epatite B) o ancora antigeni polisaccaridici coniugati con proteine di supporto (vaccino antimeningococcico)*". Tutto vero, ma nessuna menzione degli adiuvanti, argomento molto importante - anche perché esiste una sindrome da adiuvanti[142] comunque mai ivi menzionata - e pare strano che manchi in una enciclopedia.

Poi si legge: "*La vaccinazione è l'unico modo per ottenere un'efficace protezione dalle malattie infettive, nella maggior parte dei casi inoltre è sufficiente una sola somministrazione per essere immunizzati a vita".* Ciò non risulta per molte vaccinazioni che richiedono richiami e per quella influenzale. "*I vaccini sono necessari, se non indispensabili: senza di loro, tornerebbero a colpirci virus da tempo debellati e non avremmo un efficace scudo contro quelli che, prima o poi, ci colpiranno in futuro*". Che sia l'"unico modo" è lecito dubitare, come anche non è affatto sicuro che senza di loro tornerebbero a colpirci virus da tempo debellati.

122http://www.corriere.it/salute/cards/10-malattie-che-si-credevano-quasi-scomparse-invece-ritornano/pertosse.shtml
123 http://www.humanitas.it/enciclopedia/vaccini

Altre affermazioni dell'Enciclopedia sono: "*Tutti i vaccini sono sottoposti a rigorosi controlli, sono sicuri e ben tollerati. È importante sottolineare come non ci siano dati che i vaccini siano associati a malattie come autismo o sclerosi multipla. È però comprovato che ogni minuto, nei prossimi dieci anni, cinque persone vengono salvate grazie all'uso dei vaccini*". Mentre il problema della "sicurezza" di "TUTTI" i vaccini è stato qui già trattato, va notata la stoccata contro l'autismo (un refrain di tutta la propaganda pro-vaccini) e l'uso del termine "comprovato" riferito ad una ottimistica previsione per il futuro (comunque relativa a Paesi diversi dall'Italia). Chi si occupa per incarico del Ministero delle prove di efficacia dei farmaci non ha mai visto alcunché di "comprovato" basandosi su una previsione fatta per il futuro. Di solito le prove sono fornite dopo aver effettuato la ricerca, mentre in anticipo si fanno delle previsioni o, meglio, delle ipotesi.

Un esempio eclatante di disinformazione

È probabile che coloro che hanno avuto danni da vaccino, o ritengono di averli avuti, sviluppino la tendenza ad accentuare il problema e diffondano notizie allarmistiche tramite siti web. D'altra parte si assiste ad una propaganda di segno opposto, che raggiunge livelli impensabili. A titolo esemplificativo si riporta quanto scritto da Alessandro Camilli e pubblicato da un quotidiano online[124] il 3 marzo 2017. Il testo è riportato integralmente in corsivo ed è intervallato da commenti.

Titolo: "*Morbillo torna: 238 casi in un mese. Lo portano i No vaccino"*

Commento: corrisponde al contenuto, falso e distorto: Il morbillo non è mai scomparso e quindi non può "tornare" Che lo portino i "No vaccino" poi è tutto da dimostrare: la permanenza del virus può essere legata anche alla scarsa durata dell'immunizzazione indotta dai vaccini. Di conseguenza gli adulti, vaccinati sin da bambini a partire dagli anni 80, oggi non sono più immuni o lo sono in modo insufficiente.

"In poche ore due casi in Toscana, nel solo mese di gennaio 238 casi in 15 Regioni italiane. Dal 2013 i casi di morbillo sono stati 5.312. Il che fa dell'Italia il secondo peggior Paese per diffusione del contagio. Il peggiore, l'unico che ci batte in negativo, è la Romania".

Commento: Tipico esempio di allarmismo da ignoranti. Il morbillo è malattia che può dare piccole epidemie e non ha senso citare pochi giorni. I dati ECDC europei del 2015 (quelli del 2016 non sono ancora disponibili) riportano 1688 casi in Germania, 223 in Austria, 160 in Italia, 157 in Francia, 139 in Croazia, 91 in UK. Curioso che si segnalino "due casi in poche ore", Questo tipo di messaggio ricorda molto i casi di meningite riportati dai mass media ogni giorno in gennaio-febbraio. Finita la meningite, ora comincia il morbillo, per fortuna è meno grave (ma non lo dicono).

"Quello che sta tornando, anzi ormai è tornato è un morbillo che ha come obiettivo principale non gli infanti e i bambini ma i giovani adulti. Il paziente che contrae il morbillo qui e ora ha l'età media di 26 anni. Che vuol dire, perché i giovani adulti sono il target preferito della malattia? Perché

124https://www.blitzquotidiano.it/cronaca-italia/morbillo-torna-238-casi-un-mese-lo-portano-no-vaccino-2646440/

demograficamente si stanno accumulando-spiegano i medici- i non vaccinati. Anni di erosione della quota di vaccinati e quindi immuni hanno prodotto una popolazione aggredibile dal morbillo. In Toscana ad esempio la quota dei vaccinati è scesa fino all' 89 per cento. Su scala nazionale la percentuale è ormai sensibilmente sotto quota 95 per cento. Cinque e passa per cento di non vaccinati, fino al 10 per cento di non vaccinati: basta e avanza per creare appunto una popolazione di potenziali esposti al contagio e di contagiati effettivi. Basta e avanza per ridare al morbillo condizioni di vita e habitat di sviluppo. Dopo che il vaccino aveva reso l'ambiente umano circostante invivibile per il morbillo".

Commento: a) A parte che quel "spiegano i medici" (quali?) è tutto da dimostrare, la interpretazione qui data della comparsa dei casi nei giovani adulti è quanto meno discutibile sul piano tecnico (che il giornalista evidentemente non conosce). Da una parte il dato è ovvio: mentre in assenza di vaccinazione si ammalavano i bambini e poi erano immuni a vita, ora con la vaccinazione (entrata in vigore con raccomandazione nei primi anni 80 e poi sistematicamente negli anni '90) compaiono i casi in persone adulte, visto che gran parte degli adulti non proseguono il percorso di immunizzazione e una percentuale significativa di vaccinati si ammala lo stesso. Come già accennato, l'aumento di età di comparsa del morbillo e la comparsa in giovani adulti potrebbe essere dovuta al fatto che l'immunità da vaccino, conseguita per una via anatomica non naturale, è meno intensa e decade più velocemente di quella dell'immunità della malattia vera e propria. b) I dati dell'Epicentro ISS dicono che c'è una leggera diminuzione delle coperture vaccinali in Italia ma la Toscana è tra le più "virtuose" (88,7 di copertura contro 85,30 media nazionale). La seconda dose di vaccino (tra i 5 e 6 anni), quella che dovrebbe proteggere gli adulti, nel 2015 è stata iniettata a 83% della popolazione mentre nel 2014 era stata iniettata al 83,3%.

In realtà l'"epidemietta" di morbillo dei primi mesi del 2017 non ha avuto alcuna conseguenza grave e può rientrare in una normale oscillazione tipica di una malattia che compare di tanto in tanto, come è sempre stato (e le cui dinamiche sfuggono anche agli esperti). In Europa si erano verificate già due epidemie con 6-7000 casi nei primi mesi del 2010 e del 2011, senza poi nuove comparse significative e senza che nel frattempo siano cambiate le politiche vaccinali. Fino a metà maggio 2017 (con la curva ormai in discesa) si parla di 2224 casi segnalati dall'inizio dell'anno; quasi tutte le Regioni (18/21) hanno segnalato casi, ma il 92% proviene da Piemonte, Lazio, Lombardia, Toscana, Abruzzo, Veneto e Sicilia. L'89% dei casi era non vaccinato. La maggior parte dei casi (73%) è stata segnalata in persone di età maggiore o uguale a 15 anni; 139 casi avevano meno di un anno di età (nessuno ha avuto conseguenze fatali).[125] Campagne di stampa martellanti in Aprile e Maggio hanno supportato le iniziative di un partito politico di rendere obbligatorie le vaccinazioni in modo più sistematico e massiccio. Le elezioni si avvicinano e il virus se la ride.

---

[125] http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/Infografica2017.asp

"*Torna, sta tornando, è tornato e lo portano quelli del No vaccino, quelli che non vaccinano, quelli che combattono i vaccini. Portano sulla coscienza i nuovi e crescenti casi. Portano, mettono in circolo un virus tremendo, molto peggiore del morbillo stesso. Il virus dell'ignoranza furente e furiosa, della superstizione adorata e della scienza schifata. Il virus che impediva di guardare nel cannocchiale di Galileo e vedere che la Terra gira intorno al sole e non viceversa. Quel virus lì con la mutazione dell'arroganza. Quella per cui la scienza è opinione, ognuno ne può avere una e tutte valgono uguale. La competenza? Valgono zero".*

Commento: si potrebbe chiedersi da che parte stiano "il virus dell'ignoranza furente" e "la mutazione dell'arroganza" (sfoggio di genetica?) ma meglio non cadere nello stesso stile. Quanto alla "competenza", certo non sta in questo articolo scritto da uno che di epidemiologia sa poco o nulla e si permette di offendere una buona percentuale di cittadini italiani. Quanto al fatto che la scienza non sia un'opinione, non pare neppure farina del suo sacco. Chi scrive non ha mai avuto occasione di leggere articoli contrari ai vaccini che usassero simili espressioni. Viene da chiedersi quali potrebbero essere le ragioni per cui negli ultimi tempi si sta diffondendo la moda di sparare a zero contro chi sceglie di non vaccinarsi.

Chi racconta "bugie"?

Il dr Roberto Burioni in reazione ad una trasmissione di Report in cui si parlava degli effetti avversi della vaccinazione contro l'HPV ha dichiarato nel suo sito facebook (seguito da decine di migliaia di persone) che "*Diffondere la paura raccontando bugie è quello che ha fatto ieri sera la trasmissione di Rai3 Report dedicata al vaccino contro il Papilloma virus, il primo vaccino contro il cancro che l'uomo è riuscito a inventare. Un vaccino sicuro e di una formidabile efficacia (1), a differenza di quanto fatto affermare senza contraddittorio in televisione*" [126]

Il post è stato ripreso ampiamente da mass media, ad esempio Maddalena Carlino 18 aprile 2017: [127] *Burioni attacca Report: "Sul Papilloma virus ha raccontato bugie" "Diffondere la paura raccontando bugie è un atto grave e intollerabile. E' abusare in maniera perversa della libertà di opinione. E' come gridare 'c'è una bomba' in uno stadio affollato per vedere la gente che fuggendo calpesta i bambini". Roberto Burioni, medico, da tempo in prima linea contro le teorie antivacciniste e le bufale delle rete, questa volta si scaglia, tramite la sua pagina Facebook, contro la trasmissione di Rai3, Report dedicata al vaccino contro il Papilloma virus, il primo vaccino contro il cancro che l'uomo è riuscito a inventare. Burioni accusa di "diffondere la paura raccontando bugie", "contro un vaccino sicuro e di una formidabile efficacia a differenza di quanto fatto affermare senza contraddittorio in televisione*". [NDR: manca la citazione n. 1 che in realtà si trova nel sito di Burioni]

---

[126] https://www.facebook.com/robertoburioniMD/
[127] http://www.unita.tv/focus/burioni-accusa-report-di-diffondere-bufale-sul-vaccino-contro-il-papilloma-virus-ha-raccontato-bugie/

Anche Renzi lo ha approvato: "*Matteo Renzi ha più volte agitato il tema dei vaccini nella campagna congressuale, una prima volta contro Michele Emiliano e più di recente contro gli ex del Pd. E infatti proprio l'ex segretario del partito, ricandidato alla segreteria, condivide un post su facebook di Roberto Burioni, specialista del San Raffaele, diventato negli ultimi mesi portabandiera contro gli anti-vaccinisti. Polemica che spingerà la Rai a precisare che viale Mazzini "è da sempre a supporto delle campagne vaccinali*".[128] Ora, l'affermazione-chiave "*Un vaccino sicuro e di una formidabile efficacia (1) , a differenza di quanto fatto affermare senza contraddittorio in televisione*" è una tipica affermazione NON sostenuta da evidenze. Infatti, l'unico riferimento bibliografico dato da Burioni (referenza n. 1 del suo post) è Hawkes D. et al - J Autoimmun. 2015 May;59:77-84. TALE RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO NON E' AFFATTO A SOSTEGNO DI QUANTO AFFERMA BURIONI. Esso tratta solo della presenza e incidenza della sindrome da adiuvanti, cosa che ha a che fare molto poco con la questione dell'efficacia del vaccino HPV nella prevenzione del cancro. Però ovviamente i lettori non possono saperlo e devono fidarsi della citazione.

Alcune dichiarazioni del ministro Lorenzin

La disinformazione sul delicato argomento delle vaccinazioni sta minando alla base il principio di sicurezza dei cittadini e persino di fiducia nelle Istituzioni. Ciò è più grave se le dichiarazioni, vere o talvolta distorte, vengono da persone che per la loro veste istituzionale sarebbero tenute ad una massima obiettività, se non proprio competenza tecnica. O meglio: se manca la competenza tecnica un responsabile politico farebbe meglio a tacere.

A "Porta a Porta" del 22/10/2014: al minuto 36' il ministro Beatrice Lorenzin dichiara che "*solo di morbillo a Londra, cioè in Inghilterra, lo scorso anno (quindi nel 2013 ndr) sono morti 270 bambini per una epidemia di morbillo molto grave*". Dati ufficiali del Governo Inglese: Nel 2013, di morbillo si è registrato 1 decesso, di un uomo di 25 anni, dopo la polmonite acuta come complicanza del morbillo".[129] Da notare che i test per stabilire se la causa del decesso fosse il virus non hanno dato alcun esito[130].

A "Piazza Pulita" del 22/10/2015 (esattamente un anno dopo): al minuto 5',57" il ministro Beatrice Lorenzin dichiara: "*Di morbillo si muore, in Europa!… c'è stata una epidemia di morbillo a Londra lo scorso anno (quindi nel 2014 ndr), sono morti più di 200 bambini* …".[131] Dati ufficiali: Nel 2014 nessun decesso. Da 25 anni a questa parte i decessi per morbillo nel Regno unito sono oscillati tra 0 a massimo 4. Come anche in Italia.

---

[128]http://www.ilfattoquotidiano.it/2017/04/18/report-pd-allattacco-dopo-linchiesta-sul-vaccino-anti-papilloma-falsita-ranucci-mai-messa-in-dubbio-lutilita/3529462/
129https://www.gov.uk/government/publications/measles-deaths-by-age-group-from-1980-to-2013-ons-data/measles-notifications-and-deaths-in-england-and-wales-1940-to-2013
130http://www.corriere.it/salute/13_aprile_26/inghilterra-epidemia-morbillo_66cbd2e2-ae76-11e2-b304-d44855913916.shtml
131 https://www.youtube.com/watch?v=BZFyTam4Sys

Il Messaggero.it, 21 luglio 2016, intervista a Renato Pezzini[132]: "*Che costo sociale potrebbero avere queste potenziali epidemie?*" Risposta della Lorenzin: «*Un costo altissimo. In Gran Bretagna tre anni fa c'è stata una epidemia di morbillo - dovuta proprio al fatto che molti avevano rinunciato al vaccino - che ha causato la morte di centinaia di persone. Per correre ai ripari è stato varato un piano di emergenza e di prevenzione costato centinaia di milioni di euro*».

Nelle interviste televisive il nostro Ministro appare tanto convinta di quello che dice da indurre a pensare che sia in buona fede, quindi non resta che pensare si sia trattato di un involontario errore di esagerazione. Quel che però lascia perplessi è il fatto che tale notizia, totalmente priva di ogni fondamento e certo procuratrice di allarme nella popolazione, ripetuta per tre anni di seguito, non sia mai stata smentita, né dalla FNOMCeO, né dalla Società Italiana di Pediatria, né dal sito VaccinarSì, né da alcun Ente preposto all'informazione sanitaria indipendente.

Un'altra "chicca" dell'On. Lorenzin è quella per cui il 17 maggio 2016, nel corso di un acceso dibattito avrebbe dichiarato che non c'è cura per la pertosse e si deve solo confidare nel sistema immunitario.[133] Forse da un Ministro della Salute, anche senza lauree in medicina, si potrebbe aspettarsi che conosca l'esistenza degli antibiotici.

Questa confusione non può non pesare sul lavoro dei medici a confronto con i pazienti e i cittadini su delicati temi come la scelta vaccinale. Viene da chiedersi se un medico, interpellato da un suo paziente che abbia assistito alle trasmissioni o letto le interviste, abbia il diritto di smentire l'opinione del Ministro.

Questo tipo di discussioni sulla sanità ha poco a che fare con l'efficacia dei vaccini, ma va conosciuto e valutato anche nell'ambito medico e ordinistico, perché colloca il problema all'interno delle diffuse preoccupazioni della popolazione. È difficile che un normale cittadino non resti impressionato e si ponga (o ponga al suo medico di fiducia) delle domande sull'attendibilità delle autorità preposte al controllo e soprattutto all'informazione, che dovrebbe essere democratica e trasparente.

L'"epidemia" di morbillo del 2017

Nel 2017 c'è stato un aumento di casi di morbillo in Italia e ciò ha scatenato un allarme generale, sostenuto da molti articoli di giornale.

132 http://m.ilmessaggero.it/primopiano/articolo-1868355.html
133 http://www.affaritaliani.it/politica/lorenzin-422616.html

CON UNA DIMINUZIONE DELLA "TRIVALENTE" MAGGIORI RISCHI ANCHE PER PAROTITE E ROSOLIA

È allarme morbillo Cresce del 230% per il calo di vaccini

Il ministro Lorenzin: «Bisogna intervenire» Renzi: dati pazzeschi, ora basta polemiche

FABIO DI TODARO

LE CONVINZIONI degli italiani in materia di Salute, prima di tutto quelle sbagliate, sono dure a morire. Non si spiega altrimenti la reticenza sviluppata nei confronti dei vaccini

In Liguria

Numero dei casi nella norma ma non è finita

giovani adulti, di età compresa tra i 15 e i 39 anni. E sono numerosi i casi di trasmissione notificati in ambito sanitario.

Le "colpe" di Wakefield

Una simile recrudescenza, che sta due anni fa era co-

Percentuale di popolazione vaccinata contro il morbillo (2015)

Media nazionale 85,3%

60-70%

70-85%

85-90%

Copertura nel 2005 e nel 2015

2005 90,6%

2015 85,3%

Esempio di un tipico titolo di giornale con preoccupazioni dei politici.
(http://alassiofutura.blogspot.it/2017/03/italia-e-allarme-morbillo-cresce-del.html)

Anche il Ministero della salute[134] ha contribuito a tali "preoccupazioni" definendo il fenomeno come "Preoccupante" e attribuendolo ai genitori che rifiutano la vaccinazione: "Dal mese di gennaio 2017 è stato registrato un preoccupante aumento del numero di casi di morbillo in Italia....La maggior parte dei casi sono stati segnalati da sole quattro Regioni: Piemonte, Lazio, Lombardia e Toscana. Più della metà dei casi rientra nella fascia di età 15-39 anni. Sono stati notificati anche diversi casi a trasmissione in ambito sanitario e in operatori sanitari. Il morbillo continua a circolare nel nostro Paese a causa della presenza di sacche di popolazione suscettibile, non vaccinata o che non ha completato il ciclo vaccinale a 2 dosi. Ciò è in gran parte dovuto al numero crescente di genitori che rifiutano la vaccinazione, nonostante le evidenze scientifiche consolidate e nonostante i provvedimenti di alcune regioni che tendono a migliorare le coperture, anche interagendo con le famiglie e i genitori."

"*Nonostante il Piano di eliminazione del morbillo sia partito nel 2005* – sottolinea il Ministro della Salute, Beatrice Lorenzin - *e la vaccinazione contro il morbillo sia tra quelle fortemente raccomandate e gratuite, nel 2015 la copertura vaccinale contro il morbillo nei bambini a 24 mesi (coorte 2013) è stata dell'85,3% (con il valore più basso pari al 68% registrato nella PA di Bolzano e quello più alto in Lombardia con il 92,3%), ancora lontana dal 95% che è il valore soglia necessario ad arrestare la circolazione del virus nella popolazione*".

"*Il Ministero* – conclude - *attiverà ogni possibile procedura per garantire la piena realizzazione degli obiettivi del recente Piano nazionale di prevenzione vaccinale e per riguadagnare rapidamente le coperture vaccinali che si sono abbassate pericolosamente nel corso degli ultimi anni*".

---

134 http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_4_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=comunicatistampa&id=4870

Di fatto, le “procedure” attivate dal ministero consistono in un decreto legge presentato in maggio in cui si passa da 4 a 12 vaccini obbligatori (proposto dal governo il 20 maggio 2017).

In realtà, i dati mostrano non c’è alcuna emergenza sanitaria e non c’è alcuna prova scientifica che la copertura del fatidico 95 % sia necessaria o sufficiente a fermare quei pochi casi che si presentano di tanto in tanto.

Mortalità

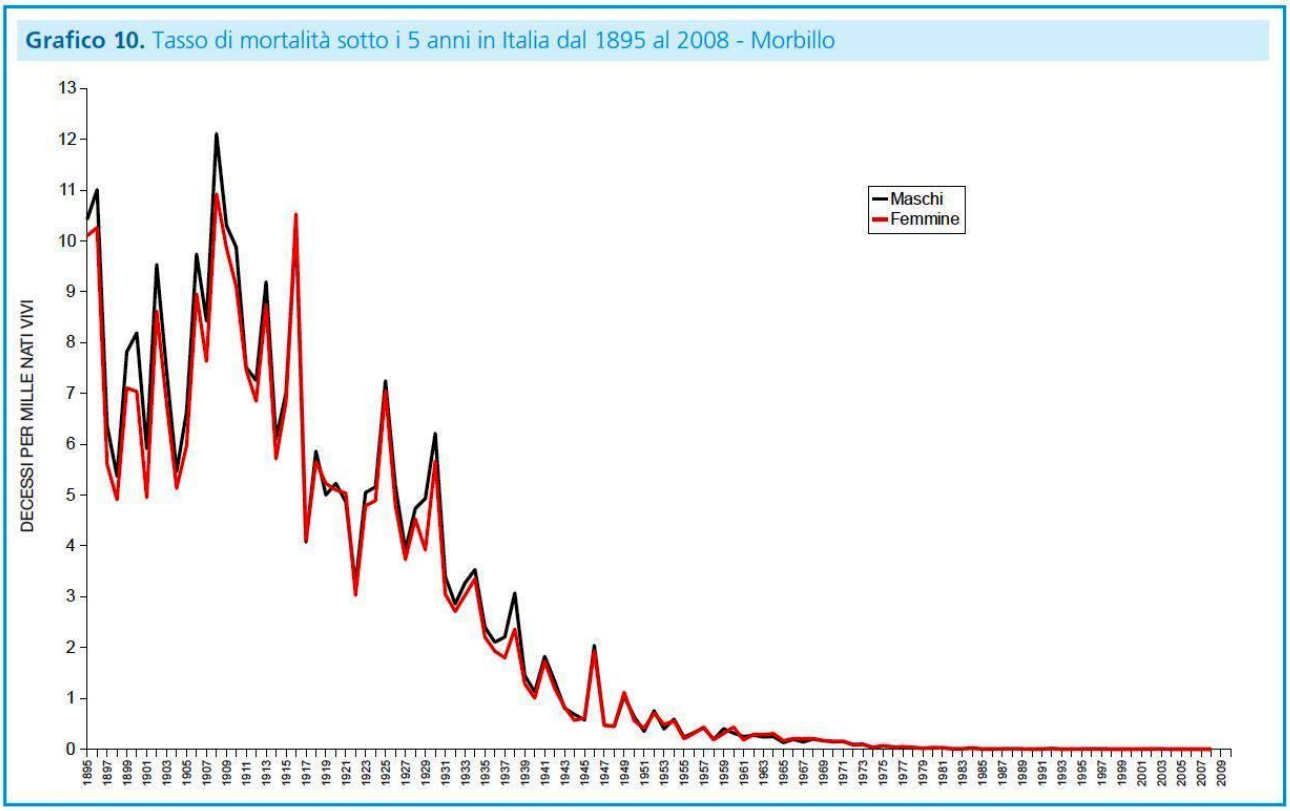
Come si è già avuto occasione di rilevare, il morbillo, la pertosse e altre malattie infettive erano molto gravi all’inizio del secolo scorso ma la loro mortalità è calata fino ad azzerarsi o quasi SENZA BISOGNO DI VACCINI, cioè solo per le migliori condizioni igieniche, nutrizionali e culturali, nonché il migliore controllo delle complicazioni. La seguente tabella riporta il riassunto del tasso di mortalità infantile riportato da ISTAT-UNICEF[135]

Tabella 1. Tasso di mortalità sotto i 5 anni per mille nati vivi in Italia

Cause di morte	1895	1911	1918	1931	1943	1961	1971	1981	1991	2008
Tubercolosi	13,5	9,9	12,2	3,9	2,6	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Influenza, bronchite e polmonite	74,2	69,9	180,9	43,7	43,7	10,9	5,5	1,2	0,2	0,0
Altre infettive e apparato respiratorio	49,8	30,8	30,3	14,6	7,9	1,6	0,5	0,1	0,1	0,0
Pertosse	*8,4*	*6,5*	*5,2*	*3,0*	*1,6*	*0,2*	*0,0*	*0,0*	*0,0*	*0,0*
Morbillo	*10,2*	*7,8*	*7,4*	*3,3*	*0,8*	*0,2*	*0,2*	*0,0*	*0,0*	*0,0*
Malaria	*7,4*	*2,2*	*4,3*	*1,1*	*0,4*	*0,0*	*0,0*	*0,0*	*0,0*	*0,0*
Gastroenterite, colite, appendicite, febbri tifoidi e paratifoidi	91,7	61,5	115,0	60,7	51,1	7,1	1,8	0,1	0,0	0,0
Violente	2,4	2,9	2,9	2,7	2,5	1,3	1,1	0,7	0,4	0,2
Cause di morte mal definite	6,5	1,6	5,4	0,5	4,4	0,2	0,2	0,3	0,4	0,1
Altre cause di morte	88,0	84,7	116,8	44,2	53,1	26,0	22,9	13,7	8,2	3,6
Malfomazioni congenite*	-	-	-	*2,2*	*3,1*	*3,6*	*3,9*	*3,6*	*2,2*	*1,0*
MORTALITÀ TOTALE	**326,0**	**261,4**	**463,4**	**170,4**	**165,3**	**47,3**	**32,1**	**16,1**	**9,3**	**3,9**

Come si vede, il tasso del morbillo era già a zero nel 1981. La seguente figura conferma il dato:

[135] https://www.istat.it/it/files/2011/09/rapporto-istat-unicef.pdf?title=Indagine+Istat-Unicef+sulla+mortalit%C3%A0+infantile+-+28%2Fset%2F2011+-+rapporto-istat-unicef.pdf



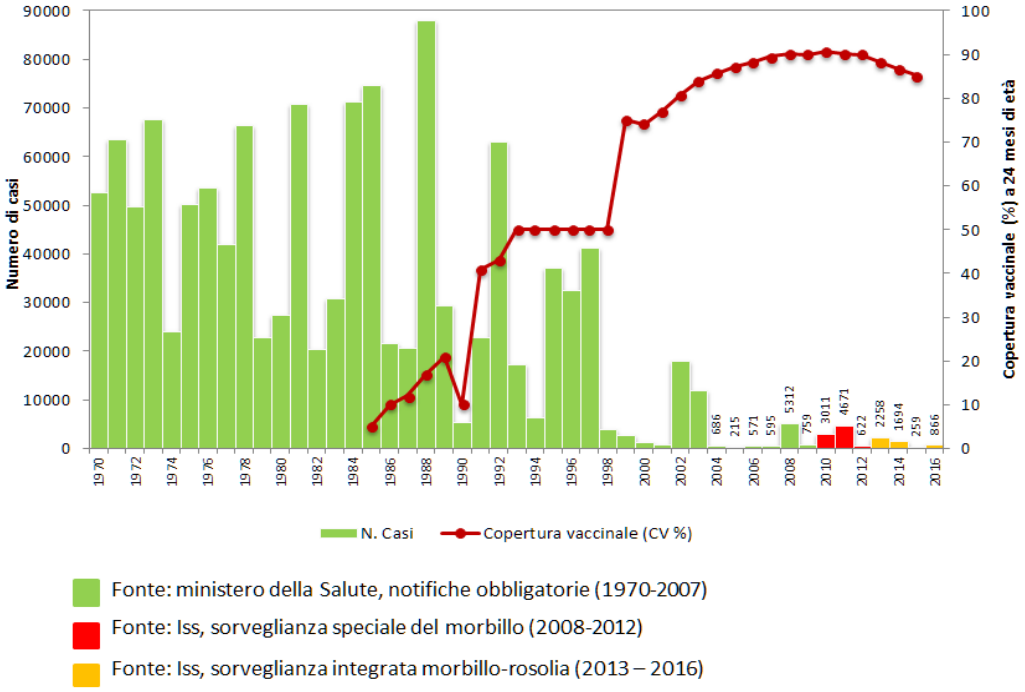
Fonti: Istat ed elaborazioni Istat su dati dello Human Mortality Data Base.

Visto che la vaccinazone estensiva contro il morbillo è iniziata alla fine degli anni ’80, questi numeri si commentano da soli.

Morbilità

La figura successiva mostra l’andamento delle notifiche annuali di morbillo dal 1970 al 2016 e l’andamento delle coperture vaccinali per una dose di vaccino entro due anni di età, dal 1985. [136]

[136] http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/epidItalia.asp

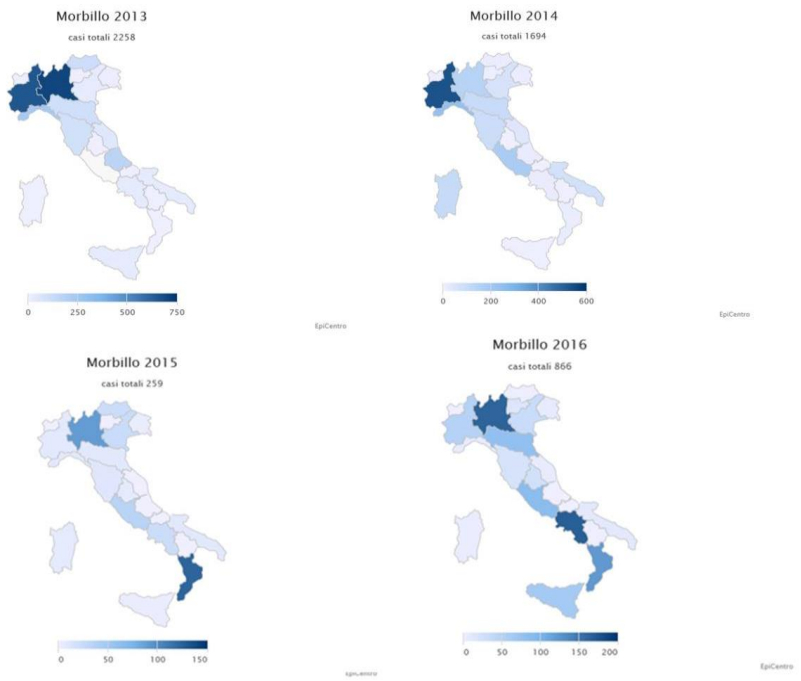


N. casi di morbillo notificati per anno e coperture vaccinali per una dose di vaccino antimorbillo a 24 mesi. Italia, 1970-2016

Dal 1970 alla fine degli anni 90 il morbillo ha presentato il tipico andamento ciclico con picchi epidemici molto elevati. Interessante notare che, se si incrociano i dati della tabella di mortalità con quella di morbilità si otiene la chiara dimostrazione che negli anni '90 il morbillo ha presentato dei picchi di circa 30000 casi/anno, ma nessun morto (o 1 morto) tra i bambini sotto i 5 anni. Da questo si ricava quindi l'impressione che si tratti di una malattia che – sia ben chiaro: nella popolazione italiana – non è certo tra le più gravi (massimo un morto ogni 10000 casi). Oggi, certo grazie alla vaccinazione della maggior parte dei bambini (SENZA ALCUN OBBLIGO) è anche una delle meno frequenti.

Con l'aumentare delle coperture vaccinali, dall'inizio degli anni 2000, l'ampiezza dei picchi si è ridotta considerevolmente e a partire dal 1997 si è allungato il periodo inter-epidemico. Tuttavia, la malattia continua a circolare nel nostro Paese e si verificano periodicamente epidemie.

Pare evidente che con l'aumentare delle coperture si sia assistito ad una diminuzione di casi di morbillo. Tuttavia il morbillo non è stato eradicato. Nonostante nel 2001 l'OMS abbia proclamato l'obiettivo di eradicare il morbillo, tale malattia non è scomparsa in nessuna nazione del mondo, neppure in quelle con copertura del 95%, dove comunque si è assistito a qualche "outbreak" (ricomparsa, di piccoli focolai) [294]. Dal 2013 al 2016, sono stati segnalati oltre 5000 casi di morbillo.



INCIDENZA DEL MORBILLO NELLE VARIE REGIONI (2013-2016)

Copertura vaccinale per regione (2015)[137]

Incrociando la copertura vaccinale con i casi, si nota (in modo approssimativo) che Piemonte e Lombardia hanno maggiore incidenza e anche maggiore copertura col vaccino, mentre la Regione con minore incidenza (Alto Adige) è quella con minore copertura. Pur tenendo conto che qui si confrontino casi totali (che ovviamnete sono maggiori in Regioni più popolate) con percentuali di copertura, il confronto certamente non può consentire di concludere che le Regioni con minore copertura sono quelle con maggiore incidenza.

[137] http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/dati_Ita.asp

SI NOTA ANCHE CHE LA REGIONE VENETO, DOVE LA VACCINAZIONE E' FACOLTATIVA, E' TRA QUELLE CON MAGGIORE COPERTURA. Va anche detto che le coperture vaccinali per il morbillo sono sottostimate perché il calcolo viene fatto a 24 mesi, mentre alcuni genitori preferiscono aspettare qualche mese in più e non vengono computati nella copertura ufficiale. Questo fatto è stato dimostrato certamente per il Veneto.

LE "imprecisioni" DEL 2017

Pareri autorevoli rincarano le preoccupazioni per l'"epidemia": Giovanni Maga, virologo del Consiglio Nazionale delle Ricerche (Cnr) così si esprime: "Ce lo dovevamo aspettare. Dopo i dati che indicavano il calo delle vaccinazioni sotto la soglia di sicurezza dovevamo aspettarci che quello era solo il primo segnale che ci sarebbe stato presto o tardi una nuova fiammata epidemica".[138]

Il direttore generale della Prevenzione del ministero della Salute, Ranieri Guerra[139] afferma: «Dire che è normale che si generino epidemie di morbillo in cicli pluriennali è una sciocchezza. Nessuna epidemia dovrebbe manifestarsi al raggiungimento delle soglie di copertura indicate dal Piano nazionale. Quanto sta accadendo è dovuto all'abbassamento delle stesse. Non c'è che un modo per prevenirle, ed è vaccinarsi tutti».

LA REALTA'

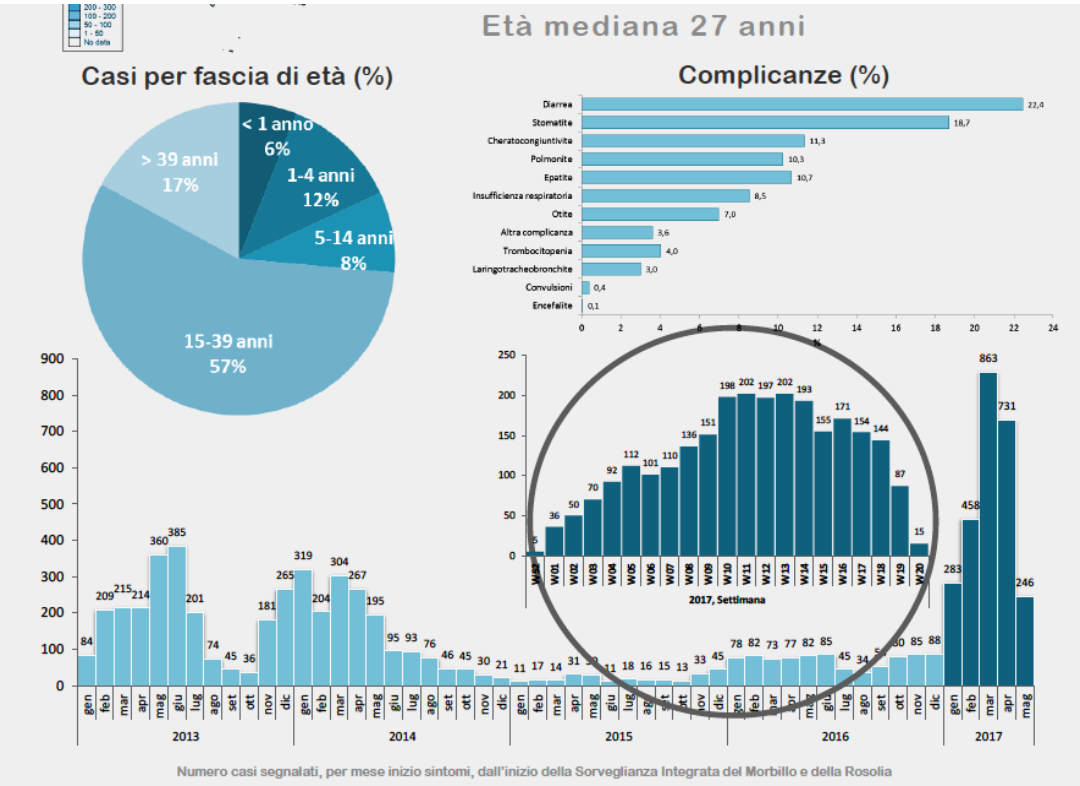
Per monitorare e descrivere in modo tempestivo l'epidemia di morbillo in corso nel nostro Paese da gennaio 2017, il ministero della Salute e l'Istituto superiore della sanità hanno avviato la produzione di un'infografica settimanale che fornisce una panoramica sulla distribuzione dei casi segnalati al Sistema di Sorveglianza Integrata Morbillo e Rosolia, per Regione, per fascia di età e stato vaccinale. Di seguito i dati principali riportati nell'infografica N.9 che copre il periodo dal 1 gennaio 2017 al 21 maggio 2017:

- 2581 casi segnalati dall'inizio dell'anno
- quasi tutte le Regioni (18/21) hanno segnalato casi, ma il 91% proviene da sette: Piemonte, Lazio, Lombardia, Toscana, Abruzzo, Veneto e Sicilia
- l'89% dei casi era non vaccinato e il 7% ha ricevuto solo una dose di vaccino l
- l'età mediana dei casi pari a 27 anni. La maggior parte dei casi (74%) è stata segnalata in persone di età maggiore o uguale a 15 anni; 155 casi avevano meno di un anno di età
- 215 casi segnalati tra operatori sanitari

---

[138] http://www.repubblica.it/salute/medicina/2017/03/16/news/morbillo_in_italia_casi_triplicati_nel_2017-160703017/
[139] http://www.ilmattino.it/primopiano/sanita/epidemia_morbillo_dovuta_a_scarse_coperture_vaccinali-2325663.html

Un bollettino di metà maggio riporta:



Bollettino dell'Epicentro, maggio 2017[140]

L'andamento attuale è in netto calo, certo un fatto positivo. Va notato comunque che nessuno sa spiegare tale calo epidemico, visto che non è possibile che sia dovuto alla barriera immunitaria di poplazione, essendo troppo pochi i casi per costituire una barriera epidemiologica di soggetti immunizzati. Né vi è stata una "corsa" a vaccinarsi da parte della popolazione. Molto più probabile che si tratti di un andamento stagionale legato ad altri fattori, forse climatici. In realtà non si può neppure parlare di una vera e propria epidemia, perché non vi è stata una diffusione epidemica (da un focolaio che si è allargato), bensì sono comparsi casi isolati in molte regioni d'Italia. Non vi è stata quindi la temuta invasione del microbo.

GUARDANDO BENE LA FIGURA dell'andamento dei casi (già sopra riportata) si nota che nel 2017 l'incidenza è leggermente superiore al 2013 (2258 casi) ma non al 2010 (c'erano stati 3011 casi) né al 2011 (c'erano stati 4671 casi). VA NOTATO CHE IL MASSIMO DI COPERTURA DELLA VACCINAZIONE SI é TOCCATO tra il 2008 e il 2012!!! Quindi NON vie è la minima evidenza che l'aumento periodico del 2017 possa essere attribuibile al calo di coperture vaccinali. Se si guardano bene i dati dal 2004 in poi, non esiste una correlazione tra piccoli cambiamenti di copertura vaccinale e "epidemiette" dimostrate dai grafici stessi. Neppure c'è correlazione tra copertura in diverse regioni e incidenza del morbillo. Neppure c'è correlazione tra obbligo vaccinale e epidemia. Inolte, dagli stessi dati si vede che la maggior parte dei colpiti è adulta. Che senso ha vaccinare solo i bambini?

---

[140] http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino/Measles_WeeklyReport_N9.pdf

Vero è che sarebbe interessante approfondire ancor più lo studio dell'epidemia di quest'anno per capire come sia insorta, dove abbia toccato ulss per ulss e le coperture più dettagliate. Ma i dati per ora non lo consentono.

Serve l'obbligo?

Stanti così le cose, vale a dire coperture vaccinali che si aggirano attorno al 80-85% (sicuramente sottostimati perché la copertura è stata calcolata ai 24 mesi), non c'è ragione di sostenere che i piccoli focolai del 2017 siano attribuibili a qualche calo di vaccinazioni. Ciò suggerisce che, in queste condizioni di epidemiologia, sia sufficiente la raccomandazione a vaccinarsi e la buona informazione al pubblico su altri mezzi di identificazione dei malati e di prevenzione individuale per mantenere sotto controllo la malattia. In altre parole, non si vede a cosa potrebbe servire la costrizione.

Questa conclusione è coerente non solo con questi dati epidemiologici ma con tante altre considerazioni biologiche che sono state trattate nel capitolo sull'effetto gregge. Non is vede proprio la necessità o l'urgenza di introdurre un obbligo, neppure per il morbillo.

Resta certo la convenienza di una buona informazione e della raccomandazione a tutti di vaccinarsi per il morbillo (soprattutto i medici e gli insegnanti dovrebbero dare per primi il buon esempio), previa attenta valutazione dello stato di salute del bambino. Attenzione non solo a concomitanti infezioni ma anche ipersensibilità genetiche o acquisite e soprattutto alla salute dell'intestino. E' necessario inoltre sorvegliare bene il bambino nei giorni e settimane successive al vaccino e fare attenzione anche agli aspetti psicologici.

Nota tecnica finale: dato l'andamento simil-epidemico del morbillo (con picchi intervallati da anni di quiescenza) anche se si introducesse una vaccinazione obbligatoria, SENZA UN ADEGUATO CONTROLLO DI COORTE NON VACCINATA O VACCINATA CON PLACEBO, non potremmo mai sapere se l'intervento vaccinale è stato efficace. Infatti, nella migliore delle ipotesi, un'eventuale diminuzione o aumento di casi nei prossimi anni potrebbe essere dovuta ad altri fattori rispetto al (comunque lieve in termini percentuali sulla totalità della popolazione) aumento di copertura. Si tratterebbe quindi di un "esperimento osservazionale" forzato (oltretutto senza parere di un comitato etico), ma dalle scarse possibilità di fornire dati consistenti sui suoi risultati. Quel che è peggio è che se si introdurrà un obbligo massiccio senza un gruppo di controllo e senza adeguati sistemi di sorveglianza delle reazioni avverse, non si potrà mai sapere se l'eventuale e malaugurato aumento di casi di malattie autoimmuni incluso il diabete e turbe neurologiche (in letteratura non esiste solo l'autismo!!!) sia dovuto al vaccino o ad altre cause concomitanti e confondenti. Né sapremo mai se è vero o falso ciò che hanno "osato" riportare come osservazioni personali, con una lettera indirizzata all'Istituto Superiore di Sanità,[141] i medici che poi sono stati

[141] http://www.informasalus.it/it/articoli/vaccinazioni_lettera_presidente_sanita.php

radiati o censurati dall'"Ordine": che i bambini non vaccinati godono in generale di una salute migliore di quelli vaccinati. Ipotesi di lavoro non smentita finora da alcuno studio serio e che – invece di essere sepolta dalle paure irrazionali o interessatamente diffuse dai mass media e dai politici - sarebbe talmente interessante da meritare un po' più di attenzione da parte dei consiglieri della Signora Ministro della Salute.

Perché proprio il morbillo?

Pare che il morbillo sia la malattia su cui si accentrano le maggiori attenzioni delle autorità sanitarie e gli allarmi lanciati dagli organi si stampa. Ciò è dovuto certamente al fatto che la malattia è tra le più contagiose e può dare delle complicanze anche gravi, seppure rare. Però c'è probabilmente anche un altro motivo. Il Centre of Disease Control (CDC) degli USA ha scelto tale malattia come un "indicatore" della bontà delle strategie vaccinali[142] per un progetto della durata di cinque anni.

L'obiettivo è di raggiungere una copertura di almeno il 90% di bambini vaccinati entro i quindici mesi di vita. E' curioso il fatto che le nazioni considerate "Leading" di tale progetto siano l'Italia e il Portogallo, con il "contributo" di altre come India, Pakistan, Corea, Arabia Saudita, Yemen. Per raggiungere tale obiettivo le nazioni dovranno:

1.Condurre immunizzazioni di routine
2.Stabilire attività che colmino i difetti del sistema di vaccinazione
3.Implementare la sorveglianza
4.Implementare le campagne di comunicazione
5.Studiare il morbillo e le altre epidemie occasionali
6.Migliorare i laboratori diagnostici
7.Rafforzare la capacità di risposta alle epidemie e dissolvere le "barriere" alla vaccinazione
8.Raggiungere e documentare la capacità di produrre sufficienti vaccini
9.Raggiungere e documentare la capacità di iniezioni sicure
10.Raggiungere e documentare la vaccinazione dei lavoratori della sanità

Tale ruolo emerge chiaramente anche da un comunicato dell'AIFA del 29 settembre 2014 [143] in cui si legge, tra l'altro: "*Washington, 29 settembre 2014 – L'Italia guiderà nei prossimi cinque anni le strategie e le campagne vaccinali nel mondo. È quanto deciso al Global Health Security Agenda (GHSA) che si è svolto venerdì scorso alla Casa Bianca. Il nostro Paese, rappresentato dal Ministro della Salute Beatrice Lorenzin, accompagnata dal Presidente dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) prof. Sergio Pecorelli, ha ricevuto l'incarico dal Summit di 40 Paesi cui è intervenuto anche il Presidente USA Barack Obama*."

---

[142] https://www.cdc.gov/globalhealth/security/actionpackages/immunizationap.htm

[143] http://www.aifa.gov.it/content/italia-capofila-le-strategie-vaccinali-livello-mondiale

Ci si potrebbe chiedere se questo nuovo ruolo sulla scena internazionale possa aver ispirato il nuovo piano nazionale dei vaccini, che ha aumentato molto gli investimenti in tale settore, e il decreto sulla obbligatorietà di 12 vaccini approvato dal consiglio dei Ministri nel maggio 2017. Ci si potrebbe anche chiedere se la recentemente accresciuta “attenzione” nei confronti dei medici e degli assistenti sanitari, che potrebbero ipoteticamente aver espresso pareri critici o preoccupazioni, sia spiegabile anche da tale nuova posizione dell’Italia.

Resta da comprendere le ragioni di un provvedimento che obbliga i bambini e ragazzi italiani a farsi fare ben 12 vaccini (com i relativi richiami), un vero e proprio “bombardamento” di antigeni e di adiuvanti per tutta la gioventù, mentre altri Paesi stanno abolendo l’obbligo anche per i più comuni. Il tutto senza alcuna evidenza del ritorno di epidemie che siano di minaccia per la salute pubblica ed in condizioni per cui non è stato mai valutato l’impatto sinergico di tante sostanze in intervalli così frequenti. MAI valutato in alcuno studio né sperimentale né osservazionale. E, lo ripetiamo, in condizioni di obbligo generalizzato senza gruppi di controllo, per cui non sarà neppure possibile conoscere il reale impatto (né positivo né negativo) dei provvedimenti presi dal Ministero. Non sarà possibile sapere il risultato della vaccinazione se sarà buono, perché molte malattie sono così rare già prima del cambiamento di strategie che sarà impossibile detrminarne in modo significativo un calo. Non sarà possibile sapere il risultato neppure se sarà negativo (aumento di malattie o di effetti avversi) perché tale aumento potrebbe essere attribuibile a molte altre ragioni oltre all’inefficacia o pericolosità del vaccino stesso.

6.
CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

In questo lavoro si è cercato di mettere in luce gli aspetti scientifici e giuridici più controversi e dibattuti con cui si confronta il medico quando deve consigliare il suo paziente o la cittadinanza sulle varie problematiche che si pongono nella scelta se, quando e come sottoporsi ad un vaccino.

La scienza ha fatto molti passi avanti e nel contempo nuovi problemi sono emersi. In generale, si può sostenere che il rapporto tra benefici e rischi è ancora vantaggio della raccomandazione a vaccinarsi, ma tale rapporto varia secondo il tipo di vaccino, le modalità di somministrazione e ovviamente il soggetto da vaccinare. Da una parte non sarebbe accettabile una posizione "ideologica" di rifiuto generalizzato dei vaccini, dall'altra le incertezze sull'effettività di alcuni vaccini nel contesto epidemiologico attuale, sul ruolo dell'effetto "gregge" nella auspicabile eradicazione delle malattie e sui sistemi di segnalazione degli effetti indesiderati consigliano di procedere senza forzature. Tali forzature sarebbero rappresentate da un'estensione degli obblighi vaccinali in assenza di reali pericoli o da un divieto ai medici di manifestare posizioni critiche su alcune politiche vaccinali.

È certo che il medico, anche se non può essere definito uno "scienziato", deve attenersi alle evidenze scientifiche disponibili. Quanto è stato qui riportato è sufficiente per dimostrare che, contrariamente a quanto si sente dire persino da alcune autorità sanitarie, le evidenze scientifiche sicure di efficacia (nel senso precisamente sviluppato dalla farmacologia moderna, e.b.m.), sulle quali puntare per dirimere le questioni, sono molto scarse e, per alcuni vaccini proposti, nulle. Il fatto che alcune tra le massime autorità sanitarie diffondano notizie allarmistiche sui rischi di ritorno di malattie infettive (difterite, polio) e troppo positive a riguardo dell'efficacia dei vaccini (influenza) non è giustificabile neppure come tentativo di contrastare le notizie di senso opposto diffuse dai circoli antivaccinatori. Il caso dell'autismo è stato preso ad esempio della disinformazione in questo settore, ma il modo con cui è stato utilizzato e distorto (fino a far credere che il dr. Wakefield sia stato radiato per falsità scientifiche, mentre in realtà è stato vittima di una errata interpretazione dei suoi dati e di una campagna di stampa orchestrata dalle case produttrici dei vaccini) lascia intendere fino a che punto l'informazione che arriva al pubblico e anche ai medici sia parziale e fuorviante. La presenza di numerosi e facilmente identificabili conflitti di interesse nel campo delle produzione, commercializzazione e propaganda dei vaccini invita ad una ulteriore cutela nel valutare le notizie che si leggono o che si sentono.

Se a tale costatazione si aggiunge il fatto che il medico ha a che fare con persone e non solo con problemi scientifici generali, si deve concludere che l'intera professione è in una posizione particolarmente difficile e delicata. Tutto ciò raccomanda dialogo e prudenza, evitando in questo periodo rotture e demonizzazioni delle posizioni altrui. Decisioni rigide e drastiche potrebbero rivelarsi controproducenti e nuocere al rapporto di fiducia tra medici e cittadini. In nome dei vaccini

non si può rinunziare ai capisaldi della nostra Costituzione repubblicana, cioè ai diritti fondamentali a partire dall'autodeterminazione e dal diritto alla salute, fino alla libertà di manifestazione del pensiero e alla liberta della scienza e dell'arte.

Famosi propugnatori dei vaccini sostengono che "la scienza non è democratica" o che "il vaccino non è un'opinione" e questi slogans si sentono ripetere spesso. Si tratta di slogans totalmente privi di qualsiasi fondamento nella storia della medicina e della scienza, che nessuno scienziato "vero" si sentirebbe di sottoscrivere. Il primo dei due, se non viene smascherato come una semplice idiozia (visto che si paragona un sistema di conoscenza con un sistema politico) deve essere smascherato coma una pericolosissima idea che prelude al più bieco statalismo che usa non la "scienza" ma il potere tecnocratico contro il popolo. Il secondo slogan è accattivante ma non ha alcun fondamento logico, né scientifico. Non ha fondamento logico perché la frase stessa è un'opinione personale di un "esperto" e per quanto tale signore sia famoso non cambia la sua natura di opinione; non ha alcuna validità scientifica perché qualsiasi scienziato sa che la ricerca fornisce dei DATI ("results") i quali SEMPRE meritano una interpretazione ("discussion") la quale deve essere critica e in quanto tale deve esprimere una opinione sugli stessi. Opinione non vuol dire arbitrio o falsità, vuol dire interpretazione dei dati.

La scienza medica e la politica sanitaria sono chiamate anche alla sfida di saper informare/persuadere correttamente in modo tale che i singoli e la collettività apprezzino consapevolmente i vantaggi della vaccinazione e i suoi riflessi sulla salute individuale e sociale. Tale opera di informazione presuppone che sia fugato il persistente e non infondato dubbio che in materia di vaccini gravino dalla parte dei medici e delle istituzioni competenti in materia sanitaria intensi e molteplici conflitti di interesse che, non essendo nemmeno dichiarati, pregiudicano da sé l'attendibilità dell'informazione che viene data.

I principali punti illustrati possono essere così riassunti schematicamente:

1. Le vaccinazioni hanno certamente contribuito alla lotta contro le malattie infettive, ma le mutate condizioni storiche, sociali, epidemiologiche richiedono una continua revisione della loro utilità in termini di rapporto rischio/beneficio. Il fatto che le malattie infettive per le quali esistono i vaccini (e anche quelle per cui non esistono) fossero in forte calo prima che i vaccini stessi venissero introdotti e che il calo si sia verificato grazie alle migliori condizioni igieniche ed economiche generali è indubbio. Le malattie non dipendono solo dalla presenza dei microbi ma da molte altre variabili individuali,sociali, economiche. Né le malattie infettive si evitano solo con i vaccini, esistendo anche varie misure di profilassi e di terapia. Ciò suggerisce che la vaccinazione debba essere inserita in un'ampia e flessibile politica di prevenzione, che si adatta alle reali patologie prevalenti e ai reali fattori di rischio.

2. Oggi le disparità di giudizio tra favorevoli ai vaccini e contrari al loro uso indiscriminato si sono acuite e il medico si trova spesso interpellato per le preoccupazioni espresse dai cittadini e soprattutto dai suoi assistiti. Le vaccinazioni non sono obbligatorie in Veneto e le malattie

infettive sono comunque sotto stretto controllo. Obbligare i cittadini a vaccinarsi e sanzionare i medici che esprimono dubbi e preoccupazioni potrebbe essere una scelta non solo eticamente discutibile ma anche controproducente. La libertà informata del medico, che non è né scienziato né stregone, ma un professionista al servizio della persona e della società, è fondata sulla ricerca scientifica, sulla sua esperienza personale e sulle esigenze dei pazienti, più che su linee guida, obblighi e divieti.

3. Per quanto il principio della vaccinazione dal punto di vista immunologico sia plausibile e facile da comprendere al limite dell'ovvietà, ciò non significa che ciascun vaccino somministrato sia efficace e sicuro. Pur essendo farmaci, i vaccini per lo più non sono testati come i farmaci, né per la farmacocinetica né per i trials clinici. Anche se attuali norme di fabbricazione e i controlli delle autorità sanitarie consentono di avere a dsposizione prodotti sicuri dal punto di vista delle possibili contaminazioni, le prove di efficacia dei singoli vaccini in commercio, in riferimento alla popolazione italiana odierna, non sono sempre sufficientemente rigorose da superare ogni dubbio. La questione si intreccia con le discussioni che esistono in ambito tecnico-scientifico sul cosiddetto "effetto gregge". Si è visto però che per alcuni vaccini come vaiolo, difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, rosolia, papillomavirus, meningite B non esistono prove sicure di tale effetto (o almeno che tale effetto sia tanto forte da attribuire solo alla mancata vaccinazione di alcuni la eventuale ricomparsa di piccole epidemie).
4. Gli esperti tendono a valutare la convenienza del vaccino (rapporto rischio-beneficio) in modo che siano considerate non solo l'efficacia ma anche la frequenza e il rischio della malattia. In Paesi poveri dove, per le condizioni igieniche e nutrizionali, le malattie sono molto frequenti e la mortalità infettiva è alta, non vi può essere alcun dubbio sul fatto che i vaccini siano raccomandabili. Ma in Paesi dove le malattie infettive sono rarissime (indipendentemente dal fatto che sia stato merito dei vaccini o di altri fattori) e quelle cronico-degenerative rappresentano le 10 cause più importanti di morbilità e mortalità, è lecito chiedersi se il rischio, benché piccolo, a cui si espone l'intera popolazione sia compensato da reali benefici per alcuni. Una risposta a tale importante domanda non può essere data sulla base di slogan o di "credenze" (né da una parte né dall'altra), né di invocati casi pietosi di bambini che non si possono vaccinare (vale solo per i virus vivi, e comunque i casi pietosi – tanti - ci sono anche tra i vaccinati) ma va sottoposta al massimo sforzo di ricerca indipendente e indagine epidemiologica sul territorio. Una presunzione" di efficacia "magica" del vaccino, come fosse una panacea di tutti i problemi di infettivologia, accompagnata a denigrazione sistematica dei dubbiosi non rappresenterebbe atteggiamento né razionale né scientifico.
5. Per quanto riguarda la sicurezza, i vaccini sono certamente "sicuri" perché preparati secondo le buone norme di fabbricazione e sottoposti a vari controlli, salvo isolati casi che il sistema di controllo normalmente riesce ad identificare ed eliminare. Tuttavia, il fatto che i vaccini siano farmaceuticamente sicuri non significa che siano innocui. I vaccini danno sicuramente delle reazioni infiammatorie locali, febbrili e di sintomi associati molto frequenti, che sono

normalmente ritenute di poca importanza. In casi più rari possono dare, secondo il tipo, delle reazioni gravi. Purtroppo non esiste ancora un sistema efficace per prevedere le reazioni avverse, se non le anamnesi pre-vaccinali che possono rivelare solo i casi più semplici di incompatibilità. Maggiore ricerca sarebbe necessaria per individuare i soggetti a rischio, anche mediante studi longitudinali di apposite banche-dati.

6. Il sistema di segnalazione e sorveglianza degli effetti avversi dei vaccini è in progressivo miglioramento ed infatti negli ultimi anni le segnalazioni sono molto aumentate. Gli esperti ritengono però che tale sistema non sia ancora ottimale e molti casi restino non segnalati. Inoltre, le segnalazioni di effetti avversi si riferiscono normalmente a reazioni che hanno uno stretto rapporto temporale con la vaccinazione stessa, mentre è molto facile che una malattia infiammatoria cronica o autoimmune insorga a distanza di tempo tale da non poter più stabilire, allo stato attuale delle possibilità di conoscenze, se essa sia stata innescata dal vaccino o da altri fattori ambientali o infettivi. I dati pubblicati dall'AIFA, ente preposto alla registrazione dei casi, sono stati fermi al 2013 fino a pochi giorni fa, e comunque confermano migliaia di casi di probabili effetti avversi e alcuni morti. Esistono grosse disparità tra Regioni nei sistemi di registrazione e informaziona al pubblico. Esistono grosse disparità tra Regioni nei sistemi di registrazione e informazione al pubblico.
7. Quanto gli effetti "spiacevoli" dei vaccini siano gravi può essere discusso, sia per la soggettività di chi tali reazioni subisce, sia per ragioni tecnico-scientifiche che sono state qui illustrate. In particolare, è plausibile che ripetute e numerose sollecitazioni immunitarie-infiammatorie agiscano come campi di disturbo dei sistemi di difesa e di riparazione, potendo concorrere all'aumento generale delle malattie reumatiche e autoimmuni, assieme a molti altri fattori. Per tali malattie il sistema di sorveglianza degli effetti nocivi non funziona. Non è ancora escluso che i vaccini possano provocare raramente malattie cronico-degenerative, anche di ordine neurologico e persino psichiatrico (nella patogenesi delle quali vi è spesso una reazione infiammatoria cronica più o meno larvata).
8. I calendari secondo i quali i vaccini sono somministrati sono oggetto di discussioni in ambito tecnico-scientifico ed esistono forti indizi che non sia necessario né opportuno vaccinare in età troppo precoci per tutti i vaccini. In realtà, non è chiaro il motivo (se non di tipo organizzativo) per cui si debba per forza vaccinare precocemente e obbligatoriamente verso malattie che il neonato non può contrarre in alcun modo nelle attuali condizioni igienico-sanitarie (es. epatite B, poliomielite, difterite, tetano almeno fino all'età in cui cammina). Inoltre, non è chiaro il motivo (se non di tipo organizzativo) per cui si debba per forza somministrare più vaccini contemporaneamente, fino ad arrivare all'"esavalente", caso estremo che pare sia stato introdotto per ragioni organizzative o di costi più che per reali motivi scientifici (infatti in Francia il consiglio di Stato ne ha appena decretato la non-obbligatorietà).
9. Il fatto che alcune autorità sanitarie sperino di ottenere un aumento di vaccinazioni con obblighi e sanzioni rivela l'incapacità di convincere la popolazione e i medici. Non vi è alcuna urgenza per inasprire il confronto e per introdurre nuovi obblighi per i cittadini o sanzioni per i medici

che manifestassero preoccupazioni, obblighi e sanzioni, che oltretutto sarebbero contrarie al Diritto, a partire dai dettati costituzionali. Medici di MG e Pediatri sono dei liberi professionisti convenzionati col Sistema Sanitario nazionale per la loro attività di prevenzione e terapia delle più comuni patologie. E' ovvio che la loro attività debba ispirarsi a "scienza e coscienza" ed esere indipendente da altri criteri "spuri"; talvolta ciò può comportare anche andare contro corrente e superare la stretta adesione ai "protocolli" correnti. I protocolli sono normalmente delle "linee guida" ma non sono mai obbligatori, perché la decisione di cosa fare spetta alla responsabilità del medico e al paziente in ogni singolo caso. Detto questo, viene da chiedersi se sia interesse della popolazione il fatto che i medici di MG e i Pediatri siano minacciati di sanzioni e persino di radiazione dall'Ordine se esprimono dubbi sui vaccini, mentre essi percepiscano un compenso extra per il fatto che iniettano i vaccini (e non per altre attività di prevenzione per malattie più frequenti come obesità, malattie broncopolmonari e cardiovascolari). Dato per scontato che il consiglio preventivo e terapeutico debba essere effettuato nell'interesse del paziente o del bambino, siamo sicuri che tale situazione favorisca una scelta disinteressata ed equilibrata, priva di "conflitti" di ordine economico e legale? E se il medico non è totalmente libero e disinteressato, quale garanzia rimane al suo assistito di essere consigliato o trattato al meglio delle varie possibilità? Si sente dire: qui non ci sono "scelte" da fare perché la Scienza ha già dimostrato l'efficacia e la sicurezza dei vaccini. Tale semplificazione viene ripetuta fino all'ossessione negli ultimi tempi dai mass media, ma ha un solo "piccolo" difetto: essa non rappresenta la realtà dei fatti e dei dati che si possono reperire in letteratura.

Alcune proposte

Qui si abbozzano alcune idee e proposte per quello che a chi scrive potrebbe sembrare un miglioramento delle strategie vaccinali, idee emerse dallo studio qui riportato. Ovviamente tali idee, in parte già presenti e discusse tra coloro che si occupano professionalmente dell'argomento, vanno considerate delle pure ipotesi e piste di riflessione.

- La prevenzione delle malattie infettive mediante vaccinazioni andrebbe meglio collocata all'interno di una visione complessa dell'epidemiologia, considerando tutti i mezzi a disposizione. Ad esempio, la raccomandazione della vaccinazione per HPV andrebbe di regola accompagnata da adeguate corrette informazioni sulle vie di contagio e metodi di prevenzione (ivi compresa la informazione che sarebbe un errore considerare il vaccino come protezione assoluta) e di prevenzione dei tumori mediante screening; la prevenzione dell'influenza dovrebbe essere implementata da raccomandazioni su come evitare il contagio in luoghi affollati, sul lavaggio delle mani, su come prevenire le complicazioni broncopolmonari nei soggetti a rischio; la prevenzione del morbillo va fatta mediante la raccomandazione di osservare bene i primi sintomi ed isolare il soggetto colpito, i famigliari e i compagni di classe, anche se vaccinati; ecc. Si deve potenziare la ricerca di medicinali antivirali.

- In assenza di reali pericoli di gravi epidemie (a parte l'influenza, per la quale malattia però il vaccino non è molto efficiente) bisogna formare e responsabilizzare la popolazione, evitando obblighi e sanzioni. Spiegare meglio cosa si propone in positivo, prendendo esempio dal successo delle strategie vaccinali in Veneto. Inogni caso evitare di "colpevolizzare" chi ritarda la vaccinazione o non si vaccina per validi motivi, perché costui non danneggia altri ma (eventualmente) rischia solo per se stesso. Prevedere uno studio sistematico dei casi in cui si verifica un ritardo nella vaccinazione (o persino la assenza di vaccinazione), utilizzando tali casi come risorsa sperimentale e non come "minaccia" al sistema.
- Implementare lo screening dei casi a rischio. Ad esempio migliorare l'anamnesi non considerando solo la presenza di altre malattie infettive ma anche storia di allergie e salute dell'intestino. Avviare una ricerca più sistematica della suscettibilità ad effetti avversi mediante un database immunologico e genomico. Migliorare il sistema di segnalazione degli effetti avversi cercando anche di includere le malattie croniche e autoimmuni, anche dei parenti di primo grado, come possibilità da considerare (abolire il criterio della consequenzialità temporale come criterio assoluto)-
- Rendere più semplice la scelta dei vaccini da somministrare a seconda delle necessità di ogni singolo individuo; rendere più flessibile la scelta vaccinale senza dover per forza ricorrere all'"esavalente". Rivedere il calendario spostando eventualmente l'antiepatite B alle età in cui ci possa essere un vero rischio o solo per i bambini che abbiano parenti affetti da epatite B.
- Ipotizzare una ricerca su una possibile strategia di uscita da alcuni vaccini probabilmente non più indispensabili (es. Difterite, Polio) mediante lo studio accurato di persone che non si vaccinano considerandole una risorsa e non una minaccia. Preparare un sistema di contenimento di eventuali focolai mediante vaccinazione ad anello e terapie. Potenziare l'insegnamento delle malattie infettive nelle facoltà di Medicina e nelle scuole di Specializzazione.
- Non introdurre nuovi vaccini sulla base di pure ipotesi teoriche o di una presunta efficienza del sistema, senza che vi sia una vera e propria evidenza clinica di efficacia, fatta nelle condizioni di sperimentazione corrette. Sarebbe scorretto sottoporre la popolazione italiana ad un "esperimento sul campo" sull'effettività di un nuovo vaccino, cosa che sta avvenendo in pratica per l'epatite B e in parte l'HPV, senza che chi viene vaccinato sappia che si tratta di un esperimento. Sarebbe scorretto aumentare la copertura vaccinale solo per seguire direttive di Enti internazionali che scegliessero l'Italia come Paese-pilota senza una approfondita discussione pubblica e democratica di tale scelta.
- Istituire commissioni tecniche di indagine sui rapporti rischio/benefici e le coperture necessarie e sufficienti per raggiungere il cosiddetto "effetto gregge" per ogni singolo vaccino. Di tali commissioni dovrebbero far parte esperti di diverse discipline (scientifiche di base, cliniche, etiche, giuridiche, economiche), comunque di norma esenti da conflitti di interesse.

Per queste ragioni, alla luce di quanto qui esposto, il dibattito sulle vaccinazioni può e deve restare aperto ed è necessario incentivare la ricerca indipendente, rafforzando invece che bloccando il dialogo tra medici, scienziati, politici e società civile.

Bibliografia

[1] N. E. Moran, S. Gainotti, and C. Petrini, **From compulsory to voluntary immunisation: Italy's National Vaccination Plan (2005-7) and the ethical and organisational challenges facing public health policy-makers across Europe**, J Med Ethics, 34 (2008), pp. 669-674

[2] S. Gainotti, N. Moran, C. Petrini, and D. Shickle, **Ethical models underpinning responses to threats to public health: a comparison of approaches to communicable disease control in Europe**, Bioethics., 22 (2008), pp. 466-476

[3] N. Novak, T. Bieber, and W. M. Peng, **The immunoglobulin E-Toll-like receptor network**, Int. Arch. Allergy Immunol., 151 (2010), pp. 1-7

[4] N. K. Jerne, **Idiotypic networks and other preconceived ideas**, Immunol. Rev., 79 (1984), pp. 5-24

[5] F. Varela, A. Andersson, G. Dietrich, A. Sundblad, D. Holmberg, M. Kazatchkine, and A. Coutinho, **Population dynamics of natural antibodies in normal and autoimmune individuals**, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A, 88 (1991), pp. 5917-5921

[6] Del Prete G., **The complexity of the CD4 T-cell responses: old and new T-cell subsets**, Parassitologia, 50 (2008), pp. 9-16

[7] M. L. Novak and T. J. Koh, **Macrophage phenotypes during tissue repair**, J. Leukoc. Biol., 93 (2013), pp. 875-881

[8] G. L. Armstrong, L. A. Conn, and R. W. Pinner, **Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century**, JAMA, 281 (1999), pp. 61-66

[9] P. E. Fine, **Herd immunity: history, theory, practice**, Epidemiol. Rev., 15 (1993), pp. 265-302

[10] E. J. Gangarosa, A. M. Galazka, C. R. Wolfe, L. M. Phillips, R. E. Gangarosa, E. Miller, and R. T. Chen, **Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story**, Lancet, 351 (1998), pp. 356-361

[11] M. E. McGovern and D. Canning, **Vaccination and all-cause child mortality from 1985 to 2011: global evidence from the Demographic and Health Surveys**, Am. J Epidemiol., 182 (2015), pp. 791-798

[12] O. Vladimir, K. Zuzana, and M. Stefkovicova, **HOW DO WE EVALUATE AND MANAGE MANY DIFFERENT VACCINATION SCHEDULES IN THE EU?**, Cent. Eur. J Public Health, 23 (2015), pp. 218-222

[13] A. V. Atrasheuskaya, M. V. Kulak, A. A. Neverov, S. Rubin, and G. M. Ignatyev, **Measles cases in highly vaccinated population of Novosibirsk, Russia, 2000-2005**, Vaccine, 26 (2008), pp. 2111-2118

[14] M. M. Agocs, L. E. Markowitz, I. Straub, and I. Domok, **The 1988-1989 measles epidemic in Hungary: assessment of vaccine failure**, Int J Epidemiol., 21 (1992), pp. 1007-1013

[15] Rota, M. C., Bella, A., D'Angelo, F., Fabiani, M., Giambi, C., Lacorte, E., Maggini.M., Raschetti, R., Rizzo, C., and Declich, S. **Vaccinazione anti-meningococco B: dati ed evidenze disponibili per l'introduzione in nuovi nati e adolescenti (giugno 2014)**. Rapporti Istisan 15/12, 1-71. 1-1-2014.

[16] C. Lahariya, **A brief history of vaccines & vaccination in India**, Indian J Med Res, 139 (2014), pp. 491-511

[17] S. Fontana, G. Buttinelli, S. Fiore, M. Mulaomerovic, J. Acimovic, C. Amato, R. Delogu, G. Rezza, and P. Stefanelli, **Acute Flaccid Paralysis surveillance in Bosnia and Herzegovina: recent isolation of two Sabin like type 2 poliovirus**, J Med Virol., (2017),

[18] N. Burdin, L. K. Handy, and S. A. Plotkin, **What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? The Problem of Waning Effectiveness of Pertussis Vaccines**, Cold Spring Harb. Perspect. Biol., (2017),

[19] M. A. Syed and N. F. Bana, **Pertussis. A reemerging and an underreported infectious disease**, Saudi. Med J, 35 (2014), pp. 1181-1187

[20] S. A. Plotkin, **The pertussis problem**, Clin. Infect. Dis., 58 (2014), pp. 830-833

[21] P. E. Kilgore, A. M. Salim, M. J. Zervos, and H. J. Schmitt, **Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention**, Clin. Microbiol. Rev., 29 (2016), pp. 449-486

[22] J. M. Warfel and K. M. Edwards, **Pertussis vaccines and the challenge of inducing durable immunity**, Curr. Opin. Immunol., 35 (2015), pp. 48-54

[23] K. M. Edwards and G. A. Berbers, **Immune responses to pertussis vaccines and disease**, J Infect. Dis., 209 Suppl 1 (2014), pp. S10-S15

[24] N. P. Klein, J. Bartlett, B. Fireman, A. Rowhani-Rahbar, and R. Baxter, **Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers**, Pediatrics, 131 (2013), pp. e1716-e1722

[25] S. Bolotin, E. T. Harvill, and N. S. Crowcroft, **What to do about pertussis vaccines? Linking what we know about pertussis vaccine effectiveness, immunology and disease transmission to create a better vaccine**, Pathog. Dis., 73 (2015), pp. ftv057

[26] G. Fedele, A. Cassone, and C. M. Ausiello, **T-cell immune responses to Bordetella pertussis infection and vaccination**, Pathog. Dis., 73 (2015),

[27] S. M. Hellwig, A. B. van Spriel, J. F. Schellekens, F. R. Mooi, and J. G. van de Winkel, **Immunoglobulin A-mediated protection against Bordetella pertussis infection**, Infect. Immun., 69 (2001), pp. 4846-4850

[28] N. Guiso and N. Hegerle, **Other Bordetellas, lessons for and from pertussis vaccines**, Expert. Rev. Vaccines, 13 (2014), pp. 1125-1133

[29] K. L. Sealey, S. R. Harris, N. K. Fry, L. D. Hurst, A. R. Gorringe, J. Parkhill, and A. Preston, **Genomic analysis of isolates from the United Kingdom 2012 pertussis outbreak reveals that vaccine antigen genes are unusually fast evolving**, J Infect. Dis., 212 (2015), pp. 294-301

[30] L. Manzoli, J. P. Ioannidis, M. E. Flacco, V. C. De, and P. Villari, **Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses**, Hum. Vaccin. Immunother., 8 (2012), pp. 851-862

[31] H. J. Bueving, **Is influenza vaccination in asthmatic children helpful?**, Clin. Exp. Allergy, 36 (2006), pp. 21-25

[32] R. E. Thomas, T. Jefferson, and T. J. Lasserson, **Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions**, Cochrane. Database. Syst. Rev., (2016), pp. CD005187

[33] S. Jefferies, D. Earl, N. Berry, T. Blackmore, S. Rooker, N. Raymond, A. Pritchard, M. Weatherall, R. Beasley, and K. Perrin, **Effectiveness of the 2009 seasonal influenza vaccine against pandemic influenza A(H1N1)2009 in healthcare workers in New Zealand, June-August 2009**, Euro. Surveill, 16 (2011),

[34] T. Jefferson, P. C. Di, L. A. Al-Ansary, E. Ferroni, S. Thorning, and R. E. Thomas, **Vaccines for preventing influenza in the elderly**, Cochrane. Database. Syst. Rev., (2010), pp. CD004876

[35] S. I. Pitts, N. M. Maruthur, K. R. Millar, T. M. Perl, and J. Segal, **A systematic review of mandatory influenza vaccination in healthcare personnel**, Am. J Prev. Med, 47 (2014), pp. 330-340

[36] T. Jefferson, A. Rivetti, A. Harnden, P. C. Di, and V. Demicheli, **Vaccines for preventing influenza in healthy children**, Cochrane. Database. Syst. Rev., (2008), pp. CD004879

[37] S. Hebsur, E. Vakil, W. J. Oetgen, P. N. Kumar, and D. F. Lazarous, **Influenza and coronary artery disease: exploring a clinical association with myocardial infarction and analyzing the utility of vaccination in prevention of myocardial infarction**, Rev. Cardiovasc. Med, 15 (2014), pp. 168-175

[38] V. Demicheli, A. Rivetti, M. G. Debalini, and P. C. Di, **Vaccines for measles, mumps and rubella in children**, Cochrane. Database. Syst. Rev., (2012), pp. CD004407

[39] L. Szenborn, A. Tischer, J. Pejcz, Z. Rudkowski, and M. Wojcik, **Passive acquired immunity against measles in infants born to naturally infected and vaccinated mothers**, Med Sci Monit., 9 (2003), pp. CR541-CR546

[40] R. D. Kulkarni, G. S. Ajantha, A. R. Kiran, and K. R. Pravinchandra, **Global eradication of measles: Are we poised?**, Indian J Med Microbiol., 35 (2017), pp. 10-16

[41] C. R. Sudfeld, A. M. Navar, and N. A. Halsey, **Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment**, Int J Epidemiol., 39 Suppl 1 (2010), pp. i48-i55

[42] M. P. Rubach, J. M. Bender, S. Mottice, K. Hanson, H. Y. Weng, K. Korgenski, J. A. Daly, and A. T. Pavia, **Increasing incidence of invasive Haemophilus influenzae disease in adults, Utah, USA**, Emerg. Infect. Dis., 17 (2011), pp. 1645-1650

[43] Demicheli, V. **Piano nazionale vaccini, cura di trasparenza contro la «teoria del complotto»**. Il Sole 24ore Sanità 27 ottobre 2015.

[44] S. J. Hambidge, S. R. Newcomer, K. J. Narwaney, J. M. Glanz, M. F. Daley, S. Xu, J. A. Shoup, A. Rowhani-Rahbar, N. P. Klein, G. M. Lee, J. C. Nelson, M. Lugg, A. L. Naleway, J. D. Nordin, E. Weintraub, and F. DeStefano, **Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures**, Pediatrics, 133 (2014), pp. e1492-e1499

[45] S. J. Ma, Y. Q. Xiong, L. N. Jiang, and Q. Chen, **Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A systematic review and meta-analysis**, Vaccine, 33 (2015), pp. 3636-3649

[46] J. Findlow, **Vaccines for the prevention of meningococcal capsular group B disease: What have we recently learned?**, Hum. Vaccin. Immunother., 12 (2016), pp. 235-238

[47] R. Abad, V. Medina, M. Stella, G. Boccadifuoco, M. Comanducci, S. Bambini, A. Muzzi, and J. A. Vazquez, **Predicted Strain Coverage of a New Meningococcal Multicomponent Vaccine (4CMenB) in Spain: Analysis of the Differences with Other European Countries**, PLoS. ONE., 11 (2016), pp. e0150721

[48] A. F. Dempsey, S. Schaffer, D. Singer, A. Butchart, M. Davis, and G. L. Freed, **Alternative vaccination schedule preferences among parents of young children**, Pediatrics, 128 (2011), pp. 848-856

[49] K. M. Edwards, Y. Maldonado, C. L. Byington, T. Jefferson, and V. Demicheli, **Is the timing of recommended childhood vaccines evidence based?**, BMJ, 352 (2016), pp. i867

[50] K. L. McDonald, S. I. Huq, L. M. Lix, A. B. Becker, and A. L. Kozyrskyj, **Delay in diphtheria, pertussis, tetanus vaccination is associated with a reduced risk of childhood asthma**, J Allergy Clin. Immunol., 121 (2008), pp. 626-631

[51] E. A. Datau, H. Mewengkang, J. Matheos, I. Purnawan, M. Wibisono, K. Wongdjaja, C. Wibowo, E. Surachmanto, and F. Salim, **Clinical Efficacy and Laboratory Improvement of Bacillus Calmette-Guerin Vaccination on Adult Atopic Asthma A Cohort Study**, World Allergy Organ J, 1 (2008), pp. 63-69

[52] H. H. Wong, J. J. Lee, L. P. Shek, B. W. Lee, A. Goh, O. H. Teoh, P. D. Gluckman, K. M. Godfrey, S. M. Saw, K. Kwek, Y. S. Chong, and H. P. Van Bever, **Relationship between all fevers or fever after vaccination, and atopy and atopic disorders at 18 and 36 months**, Asia Pac. Allergy, 6 (2016), pp. 157-163

[53] S. G. De, N. Boulianne, F. Defay, N. Brousseau, M. Benoit, S. Lacoursiere, F. Guillemette, J. Soto, M. Ouakki, B. J. Ward, and D. M. Skowronski, **Higher risk of measles when the first dose of a 2-dose schedule of measles vaccine is given at 12-14 months versus 15 months of age**, Clin. Infect. Dis., 55 (2012), pp. 394-402

[54] P. Gras, A. C. Bailly, M. Lagree, B. Dervaux, A. Martinot, and F. Dubos, **What timing of vaccination is potentially dangerous for children younger than 2 years?**, Hum. Vaccin. Immunother., 12 (2016), pp. 2046-2052

[55] M. A. Kane, F. Roudot-Thoraval, N. Guerin, V. Papaevangelou, and D. P. Van, **Editorial on "What is a potentially damaging vaccination delay in children younger than 2 years?"**, Hum. Vaccin. Immunother., 12 (2016), pp. 2053-2056

[56] A. Wightman, D. J. Opel, E. K. Marcuse, and J. A. Taylor, **Washington State pediatricians' attitudes toward alternative childhood immunization schedules**, Pediatrics, 128 (2011), pp. 1094-1099

[57] S. G. Robison, H. Groom, and C. Young, **Frequency of alternative immunization schedule use in a metropolitan area**, Pediatrics, 130 (2012), pp. 32-38

[58] J. M. Glanz, S. R. Newcomer, K. J. Narwaney, S. J. Hambidge, M. F. Daley, N. M. Wagner, D. L. McClure, S. Xu, A. Rowhani-Rahbar, G. M. Lee, J. C. Nelson, J. G. Donahue, A. L. Naleway, J. D. Nordin, M. M. Lugg, and E. S. Weintraub, **A population-based cohort study of undervaccination in 8 managed care organizations across the United States**, JAMA Pediatr., 167 (2013), pp. 274-281

[59] R. Kaptijn, F. Thomese, A. C. Liefbroer, P. F. Van, B. D. Van, and R. G. Westendorp, **The Trade-Off between Female Fertility and Longevity during the Epidemiological Transition in the Netherlands**, PLoS. ONE., 10 (2015), pp. e0144353

[60] J. P. Fox, L. Elveback, W. Scott, L. Gatewood, and E. Ackerman, **Herd immunity: basic concept and relevance to public health immunization practices**, Am. J Epidemiol., 94 (1971), pp. 179-189

[61] T. J. John and R. Samuel, **Herd immunity and herd effect: new insights and definitions**, Eur. J Epidemiol., 16 (2000), pp. 601-606

[62] D. A. Henderson, **Epidemiology in the global eradication of smallpox**, Int J Epidemiol., 1 (1972), pp. 25-30

[63] D. A. Henderson, R. Labusquire, C. C. Nicholson, M. Rey, C. Ristori, P. J. Dow, J. S. Saroso, and J. D. Millar, **Design of immunization programmes for developing countries**, Paediatr. Indones., 12 (1972), pp. 409-426

[64] W. H. Foege, J. D. Millar, and D. A. Henderson, **Smallpox eradication in West and Central Africa**, Bull. World Health Organ, 52 (1975), pp. 209-222

[65] A. Etsano, E. Damisa, F. Shuaib, G. W. Nganda, O. Enemaku, S. Usman, A. Adeniji, J. Jorba, J. Iber, C. Ohuabunwo, C. Nnadi, and E. Wiesen, **Environmental Isolation of Circulating Vaccine-Derived Poliovirus After Interruption of Wild Poliovirus Transmission - Nigeria, 2016**, MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep., 65 (2016), pp. 770-773

[66] P. L. Lopalco, **Wild and vaccine-derived poliovirus circulation, and implications for polio eradication**, Epidemiol. Infect., 145 (2017), pp. 413-419

[67] D. Mertz, S. A. Fadel, P. P. Lam, D. Tran, J. A. Srigley, S. A. Asner, M. Science, S. P. Kuster, J. Nemeth, J. Johnstone, J. R. Ortiz, and M. Loeb, **Herd effect from influenza vaccination in non-healthcare settings: a systematic review of randomised controlled trials and observational studies**, Euro. Surveill, 21 (2016),

[68] J. A. Melvin, E. V. Scheller, J. F. Miller, and P. A. Cotter, **Bordetella pertussis pathogenesis: current and future challenges**, Nat. Rev. Microbiol., 12 (2014), pp. 274-288

[69] E. V. Scheller and P. A. Cotter, **Bordetella filamentous hemagglutinin and fimbriae: critical adhesins with unrealized vaccine potential**, Pathog. Dis., 73 (2015), pp. ftv079

[70] S. Vygen, A. Fischer, L. Meurice, N. Mounchetrou, I, M. Gregoris, B. Ndiaye, A. Ghenassia, I. Poujol, J. P. Stahl, D. Antona, S. Y. Le, D. Levy-Bruhl, and P. Rolland, **Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013**, Euro. Surveill, 21 (2016), pp. 30156

[71] X. X. Gu, S. A. Plotkin, K. M. Edwards, A. Sette, K. H. G. Mills, O. Levy, A. J. Sant, A. Mo, W. Alexander, K. T. Lu, and C. E. Taylor, **Waning Immunity and Microbial Vaccines - Workshop of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases**, Clin. Vaccine Immunol., (2017),

[72] P. O. Viana, E. Ono, M. Miyamoto, R. Salomao, B. T. Costa-Carvalho, L. Y. Weckx, and M. I. de Moraes-Pinto, **Humoral and cellular immune responses to measles and tetanus: the importance of elapsed time since last exposure and the nature of the antigen**, J Clin. Immunol., 30 (2010), pp. 574-582

[73] H. He, E. F. Chen, Q. Li, Z. Wang, R. Yan, J. Fu, and J. Pan, **Waning immunity to measles in young adults and booster effects of revaccination in secondary school students**, Vaccine, 31 (2013), pp. 533-537

[74] I. G. Ovsyannikova, D. J. Schaid, B. R. Larrabee, I. H. Haralambieva, R. B. Kennedy, and G. A. Poland, **A large population-based association study between HLA and KIR genotypes and measles vaccine antibody responses**, PLoS. ONE., 12 (2017), pp. e0171261

[75] N. J. Croucher, C. Chewapreecha, W. P. Hanage, S. R. Harris, L. McGee, M. van der Linden, J. H. Song, K. S. Ko, L. H. de, C. Turner, F. Yang, R. Sa-Leao, B. Beall, K. P. Klugman, J. Parkhill, P. Turner, and S. D. Bentley, **Evidence for soft selective sweeps in the evolution of pneumococcal multidrug resistance and vaccine escape**, Genome Biol. Evol., 6 (2014), pp. 1589-1602

[76] T. C. Barnett, J. Y. Lim, A. T. Soderholm, T. Rivera-Hernandez, N. P. West, and M. J. Walker, **Host-pathogen interaction during bacterial vaccination**, Curr. Opin. Immunol., 36 (2015), pp. 1-7

[77] D. J. Earn, P. W. Andrews, and B. M. Bolker, **Population-level effects of suppressing fever**, Proc. Biol. Sci, 281 (2014), pp. 20132570

[78] C. J. Hickman, T. B. Hyde, S. B. Sowers, S. Mercader, M. McGrew, N. J. Williams, J. A. Beeler, S. Audet, B. Kiehl, R. Nandy, A. Tamin, and W. J. Bellini, **Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals**, J Infect. Dis., 204 Suppl 1 (2011), pp. S549-S558

[79] A. Atrasheuskaya, M. Kulak, E. G. Fisenko, I. Karpov, G. Ignatyev, and A. Atrasheuskaya, **Horizontal transmission of the Leningrad-Zagreb mumps vaccine strain: a report of six symptomatic cases of parotitis and one case of meningitis**, Vaccine, 30 (2012), pp. 5324-5326

[80] P. S. Kulkarni, S. S. Jadhav, and R. M. Dhere, **Horizontal transmission of live vaccines**, Hum. Vaccin. Immunother., 9 (2013), pp. 197

[81] P. Fine, K. Eames, and D. L. Heymann, **"Herd immunity": a rough guide**, Clin. Infect. Dis., 52 (2011), pp. 911-916

[82] A. J. Mason-Jones, D. Sinclair, C. Mathews, A. Kagee, A. Hillman, and C. Lombard, **School-based interventions for preventing HIV, sexually transmitted infections, and pregnancy in adolescents**, Cochrane. Database. Syst. Rev., 11 (2016), pp. CD006417

[83] C. Viator, J. Blitstein, J. E. Brophy, and A. Fraser, **Preventing and controlling foodborne disease in commercial and institutional food service settings: a systematic review of published intervention studies**, J Food Prot., 78 (2015), pp. 446-456

[84] Gatti, A. M. and Montanari, S. **New Quality-Control Investigations on Vaccines: Micro- and Nanocontamination**. Int.J.Vaccines Vaccination 4[1], 00072. 2017.

[85] L. Andersson, **Hidden authority study data have come to light: besides narcolepsy, the swine influenza vaccine Pandemrix caused type 1 diabetes**, J Intern. Med, 281 (2017), pp. 99-101

[86] E. Morgan, S. R. Halliday, G. R. Campbell, C. R. Cardwell, and C. C. Patterson, **Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies**, Diabetologia, 59 (2016), pp. 237-243

[87] M. Rinaldi, C. Perricone, O. D. Ortega-Hernandez, R. Perricone, and Y. Shoenfeld, **Immune thrombocytopaenic purpura: an autoimmune cross-link between infections and vaccines**, Lupus, 23 (2014), pp. 554-567

[88] M. M. De, E. Chiappini, and L. Galli, **Vaccines and autoimmunity**, Int J Immunopathol. Pharmacol, 26 (2013), pp. 283-290

[89] P. Cruz-Tapias, M. Blank, J. M. Anaya, and Y. Shoenfeld, **Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome**, Curr. Opin. Rheumatol., 24 (2012), pp. 389-393

[90] E. Israeli, N. Agmon-Levin, M. Blank, J. Chapman, and Y. Shoenfeld, **Guillain-Barre syndrome--a classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination**, Clin. Rev. Allergy Immunol., 42 (2012), pp. 121-130

[91] A. Barbaud, A. Deschildre, J. Waton, N. Raison-Peyron, and P. Trechot, **Hypersensitivity and vaccines: an update**, Eur. J Dermatol., 23 (2013), pp. 135-141

[92] T. Watanabe, **Vasculitis following influenza vaccination: A review of the literature**, Curr. Rheumatol. Rev., (2017),

[93] G. Gentili, R. D'Amelio, M. Wirz, P. M. Matricardi, R. Nisini, C. Collotti, P. Pasquini, and T. Stroffolini, **Prevalence of hyperimmunization against tetanus in Italians born after the introduction of mandatory vaccination of children with tetanus toxoid in 1968**, Infection, 21 (1993), pp. 80-82

[94] I. G. de la Fuente, N. Wagner, C. A. Siegrist, and K. M. Posfay-Barbe, **Tetanus immunity as a surrogate for past diphtheria-tetanus-pertussis immunization in migrant children**, Pediatr. Infect. Dis. J, 32 (2013), pp. 274-277

[95] E. Bilic, E. Bilic, M. Zagar, D. Cerimagic, and D. Vranjes, **Complex regional pain syndrome type I after diphtheria-tetanus (Di-Te) vaccination**, Coll. Antropol., 37 (2013), pp. 1015-1018

[96] A. Gistera, A. Hermansson, D. Strodthoff, M. L. Klement, U. Hedin, G. N. Fredrikson, J. Nilsson, G. K. Hansson, and D. F. Ketelhuth, **Vaccination against T-cell epitopes of native ApoB100 reduces vascular inflammation and disease in a humanized mouse model of atherosclerosis**, J Intern. Med, 281 (2017), pp. 383-397

[97] D. F. Ketelhuth and G. K. Hansson, **Modulation of autoimmunity and atherosclerosis - common targets and promising translational approaches against disease**, Circ. J, 79 (2015), pp. 924-933

[98] M. Rombouts, R. Ammi, B. Van, I, L. Roth, B. Y. De Winter, S. R. Vercauteren, J. M. Hendriks, P. Lauwers, P. E. Van Schil, G. R. De Meyer, E. Fransen, N. Cools, and D. M. Schrijvers, **Linking CD11b (+) Dendritic Cells and Natural Killer T Cells to Plaque Inflammation in Atherosclerosis**, Mediators. Inflamm., 2016 (2016), pp. 6467375

[99] C. Grundtman, S. B. Kreutmayer, G. Almanzar, M. C. Wick, and G. Wick, **Heat shock protein 60 and immune inflammatory responses in atherosclerosis**, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 31 (2011), pp. 960-968

[100] X. Zhou, A. K. Robertson, C. Hjerpe, and G. K. Hansson, **Adoptive transfer of CD4+ T cells reactive to modified low-density lipoprotein aggravates atherosclerosis**, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 26 (2006), pp. 864-870

[101] K. Ley, **2015 Russell Ross Memorial Lecture in Vascular Biology: Protective Autoimmunity in Atherosclerosis**, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 36 (2016), pp. 429-438

[102] D. F. Ketelhuth and G. K. Hansson, **Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis**, Circ. Res, 118 (2016), pp. 668-678

[103] A. P. Sage and Z. Mallat, **Readapting the adaptive immune response - therapeutic strategies for atherosclerosis**, Br. J Pharmacol, (2017),

[104] Q. Xiong, J. Feng, Y. Zhang, Y. Sun, Y. Lu, T. Li, X. Zhang, R. Cao, L. Jin, and J. Wu, **Promotion of atherosclerosis in high cholesterol diet-fed rabbits by immunization with the P277 peptide**, Immunol. Lett., 170 (2016), pp. 80-87

[105] M. Charakida and D. Tousoulis, **Infections and atheromatous plaque: current therapeutic implications**, Curr. Pharm. Des, 19 (2013), pp. 1638-1650

[106] J. J. Darrow and A. S. Kesselheim, **A New Wave of Vaccines for Non-Communicable Diseases: What Are the Regulatory Challenges?**, Food Drug Law J, 70 (2015), pp. 243-58, i

[107] M. A. Maglione, L. Das, L. Raaen, A. Smith, R. Chari, S. Newberry, R. Shanman, T. Perry, M. B. Goetz, and C. Gidengil, **Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review**, Pediatrics, 134 (2014), pp. 325-337

[108] S. Crowley, S. T. al-Jawad, and I. Z. Kovar, **Mumps, measles, and rubella vaccination and encephalitis**, BMJ, 299 (1989), pp. 660

[109] J. A. Gray and S. M. Burns, **Mumps meningitis after mumps, measles, and rubella vaccination**, BMJ, 299 (1989), pp. 1464-1465

[110] M. Rutter, A. Bailey, P. Bolton, and C. A. Le, **Autism and known medical conditions: myth and substance**, J Child Psychol. Psychiatry, 35 (1994), pp. 311-322

[111] K. Ueda, C. Miyazaki, Y. Hidaka, K. Okada, K. Kusuhara, and R. Kadoya, **Aseptic meningitis caused by measles-mumps-rubella vaccine in Japan**, Lancet, 346 (1995), pp. 701-702

[112] A. M. Plesner, **Gait disturbances after measles, mumps, and rubella vaccine**, Lancet, 345 (1995), pp. 316

[113] R. E. Weibel, V. Caserta, D. E. Benor, and G. Evans, **Acute encephalopathy followed by permanent brain injury or death associated with further attenuated measles vaccines: a review of claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program**, Pediatrics, 101 (1998), pp. 383-387

[114] A. M. Plesner, F. J. Hansen, K. Taudorf, L. H. Nielsen, C. B. Larsen, and E. Pedersen, **Gait disturbance interpreted as cerebellar ataxia after MMR vaccination at 15 months of age: a follow-up study**, Acta Paediatr., 89 (2000), pp. 58-63

[115] P. Aaby, C. Benn, J. Nielsen, I. M. Lisse, A. Rodrigues, and H. Ravn, **Testing the hypothesis that diphtheria-tetanus-pertussis vaccine has negative non-specific and sex-differential effects on child survival in high-mortality countries**, BMJ Open., 2 (2012),

[116] S. W. Mogensen, A. Andersen, A. Rodrigues, C. S. Benn, and P. Aaby, **The Introduction of Diphtheria-Tetanus-Pertussis and Oral Polio Vaccine Among Young Infants in an Urban African Community: A Natural Experiment**, EBioMedicine., (2017),

[117] S. W. Mogensen, P. Aaby, L. Smedman, C. L. Martins, A. Rodrigues, C. S. Benn, and H. Ravn, **Introduction of standard measles vaccination in an urban African community in 1979 and overall child survival: a reanalysis of data from a cohort study**, BMJ Open., 6 (2016), pp. e011317

[118] C. A. Shaw, D. Li, and L. Tomljenovic, **Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy?**, Immunotherapy., 6 (2014), pp. 1055-1071

[119] C. A. Shaw, S. Seneff, S. D. Kette, L. Tomljenovic, J. W. Oller, Jr., and R. M. Davidson, **Aluminum-induced entropy in biological systems: implications for neurological disease**, J Toxicol., 2014 (2014), pp. 491316

[120] S. Maya, T. Prakash, K. D. Madhu, and D. Goli, **Multifaceted effects of aluminium in neurodegenerative diseases: A review**, Biomed. Pharmacother., 83 (2016), pp. 746-754

[121] M. S. Petrik, M. C. Wong, R. C. Tabata, R. F. Garry, and C. A. Shaw, **Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice**, Neuromolecular. Med, 9 (2007), pp. 83-100

[122] C. A. Shaw and L. Tomljenovic, **Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity**, Immunol. Res, 56 (2013), pp. 304-316

[123] M. Mold, E. Shardlow, and C. Exley, **Insight into the cellular fate and toxicity of aluminium adjuvants used in clinically approved human vaccinations**, Sci Rep., 6 (2016), pp. 31578

[124] G. Crepeaux, H. Eidi, M. O. David, Y. Baba-Amer, E. Tzavara, B. Giros, F. J. Authier, C. Exley, C. A. Shaw, J. Cadusseau, and R. K. Gherardi, **Non-linear dose-response of aluminium hydroxide adjuvant particles: Selective low dose neurotoxicity**, Toxicology, 375 (2017), pp. 48-57

[125] D. B. Hawcutt, P. Mainie, A. Riordan, R. L. Smyth, and M. Pirmohamed, **Reported paediatric adverse drug reactions in the UK 2000â€“2009**, Br. J Clin. Pharmacol, 73 (2012), pp. 437-446

[126] E. Toussirot and M. Bereau, **Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases**, Inflamm. Allergy Drug Targets., 14 (2015), pp. 94-98

[127] R. Inbar, R. Weiss, L. Tomljenovic, M. T. Arango, Y. Deri, C. A. Shaw, J. Chapman, M. Blank, and Y. Shoenfeld, **Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil**, Immunol. Res, (2016),

[128] R. Inbar, R. Weiss, L. Tomljenovic, M. T. Arango, Y. Deri, C. A. Shaw, J. Chapman, M. Blank, and Y. Shoenfeld, **WITHDRAWN: Behavioral abnormalities in young female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil**, Vaccine, (2016),

[129] R. E. Chandler, K. Juhlin, J. Fransson, O. Caster, I. R. Edwards, and G. N. Noren, **Current Safety Concerns with Human Papillomavirus Vaccine: A Cluster Analysis of Reports in VigiBase(R)**, Drug Saf, 40 (2017), pp. 81-90

[130] A. Watad, M. Quaresma, S. Brown, J. W. Cohen Tervaert, I. Rodriguez-Pint, R. Cervera, C. Perricone, and Y. Shoenfeld, **Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) - An update**, Lupus, (2017), pp. 961203316686406

[131] D. Kanduc and Y. Shoenfeld, **From HBV to HPV: Designing vaccines for extensive and intensive vaccination campaigns worldwide**, Autoimmun. Rev., 15 (2016), pp. 1054-1061

[132] Y. Zafrir, N. Agmon-Levin, Z. Paz, T. Shilton, and Y. Shoenfeld, **Autoimmunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants' (ASIA): analysis of 93 cases**, Lupus, 21 (2012), pp. 146-152

[133] C. Perricone, S. Colafrancesco, R. D. Mazor, A. Soriano, N. Agmon-Levin, and Y. Shoenfeld, **Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects**, J Autoimmun., 47 (2013), pp. 1-16

[134] C. Perricone, F. Ceccarelli, G. Nesher, E. Borella, Q. Odeh, F. Conti, Y. Shoenfeld, and G. Valesini, **Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases**, Immunol. Res, 60 (2014), pp. 226-235

[135] N. Agmon-Levin, M. T. Arango, S. Kivity, A. Katzav, B. Gilburd, M. Blank, N. Tomer, A. Volkov, I. Barshack, J. Chapman, and Y. Shoenfeld, **Immunization with hepatitis B vaccine accelerates SLE-like disease in a murine model**, J Autoimmun., 54 (2014), pp. 21-32

[136] S. Colafrancesco, C. Perricone, R. Priori, G. Valesini, and Y. Shoenfeld, **Sjogren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)**, J Autoimmun., 51 (2014), pp. 10-16

[137] L. E. Guimaraes, B. Baker, C. Perricone, and Y. Shoenfeld, **Vaccines, adjuvants and autoimmunity**, Pharmacol Res, 100 (2015), pp. 190-209

[138] B. Baker, G. L. Eca, L. Tomljenovic, N. Agmon-Levin, and Y. Shoenfeld, **The safety of human papilloma virus-blockers and the risk of triggering autoimmune diseases**, Expert. Opin. Drug Saf, 14 (2015), pp. 1387-1394

[139] H. Haase, S. Hebel, G. Engelhardt, and L. Rink, **Ethylmercury and Hg2+ induce the formation of neutrophil extracellular traps (NETs) by human neutrophil granulocytes**, Arch. Toxicol., 90 (2016), pp. 543-550

[140] S. Cerpa-Cruz, P. Paredes-Casillas, N. E. Landeros, A. G. Bernard-Medina, G. Martinez-Bonilla, and S. Gutierrez-Urena, **Adverse events following immunization with vaccines containing adjuvants**, Immunol. Res, 56 (2013), pp. 299-303

[141] P. Pellegrino, E. Clementi, and S. Radice, **On vaccine's adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives**, Autoimmun. Rev., 14 (2015), pp. 880-888

[142] P. Pellegrino, V. Perrone, M. Pozzi, C. Carnovale, C. Perrotta, E. Clementi, and S. Radice, **The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems**, Immunol. Res, 61 (2015), pp. 90-96

[143] P. Pellegrino, V. Perrone, M. Pozzi, C. Carnovale, C. Perrotta, E. Clementi, and S. Radice, **The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems**, Immunol. Res, 61 (2015), pp. 90-96

[144] P. Pellegrino, F. S. Falvella, S. Cheli, C. Perrotta, E. Clementi, and S. Radice, **The role of Toll-like receptor 4 polymorphisms in vaccine immune response**, Pharmacogenomics. J, 16 (2016), pp. 96-101

[145] P. Pellegrino, C. Perrotta, E. Clementi, and S. Radice, **Vaccine-Drug Interactions: Cytokines, Cytochromes, and Molecular Mechanisms**, Drug Saf, 38 (2015), pp. 781-787

[146] R. K. Gherardi, J. Aouizerate, J. Cadusseau, S. Yara, and F. J. Authier, **Aluminum adjuvants of vaccines injected into the muscle: Normal fate, pathology and associated disease**, Morphologie., 100 (2016), pp. 85-94

[147] S. H. Lee, **Detection of human papillomavirus (HPV) L1 gene DNA possibly bound to particulate aluminum adjuvant in the HPV vaccine Gardasil**, J Inorg. Biochem., 117 (2012), pp. 85-92

[148] P. Bellavite, La complessità in medicina. Fondamenti di un approccio sistemico e dinamico alla salute, alla malattia e alle terapie integrate, Tecniche Nuove, Milano 2009.

[149] E. Hulsey and T. Bland, **Immune overload: Parental attitudes toward combination and single antigen vaccines**, Vaccine, 33 (2015), pp. 2546-2550

[150] C. Exley, L. Swarbrick, R. K. Gherardi, and F. J. Authier, **A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome**, Med Hypotheses, 72 (2009), pp. 135-139

[151] J. B. Classen, **Review of evidence that epidemics of type 1 diabetes and type 2 diabetes/metabolic syndrome are polar opposite responses to iatrogenic inflammation**, Curr. Diabetes Rev., 8 (2012), pp. 413-418

[152] D. Fanni, R. Ambu, C. Gerosa, S. Nemolato, N. Iacovidou, E. P. Van, V. Fanos, M. Zaffanello, and G. Faa, **Aluminum exposure and toxicity in neonates: a practical guide to halt aluminum overload in the prenatal and perinatal periods**, World J Pediatr., 10 (2014), pp. 101-107

[153] Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee, **Immunization Safety Review.** Multiple Immunizations and Immune Dysfunction , National Academies Press (US), Washington 2002.

[154] J. C. Marshall, **Complexity, chaos, and incomprehensibility: parsing the biology of critical illness**, Crit Care Med., 28 (2000), pp. 2646-2648

[155] R. Callard, A. J. George, and J. Stark, **Cytokines, chaos, and complexity**, Immunity., 11 (1999), pp. 507-513

[156] A. S. Clarke, D. J. Wittwer, D. H. Abbott, and M. L. Schneider, **Long-term effects of prenatal stress on HPA axis activity in juvenile rhesus monkeys**, Dev. Psychobiol., 27 (1994), pp. 257-269

[157] B. M. Elzinga, K. Roelofs, M. S. Tollenaar, P. Bakvis, P. J. van, and P. Spinhoven, **Diminished cortisol responses to psychosocial stress associated with lifetime adverse events a study among healthy young subjects**, Psychoneuroendocrinology, 33 (2008), pp. 227-237

[158] A. E. Calogero and M. C. Serra, Lo stress, Piccin, Padova 1999.

[159] Gold, P. W., Licinio, J., Wong, M., and Chrousos, G. P. **Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressand drugs**. Ann N.Y.Acad.Sci. [771], 716-729. 1995.

[160] E. A. Mayer, R. Knight, S. K. Mazmanian, J. F. Cryan, and K. Tillisch, **Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience**, J Neurosci., 34 (2014), pp. 15490-15496

[161] M. A. Daulatzai, **Chronic functional bowel syndrome enhances gut-brain axis dysfunction, neuroinflammation, cognitive impairment, and vulnerability to dementia**, Neurochem. Res, 39 (2014), pp. 624-644

[162] A. Ait-Belgnaoui, H. Durand, C. Cartier, G. Chaumaz, H. Eutamene, L. Ferrier, E. Houdeau, J. Fioramonti, L. Bueno, and V. Theodorou, **Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats**, Psychoneuroendocrinology, 37 (2012), pp. 1885-1895

[163] A. J. Wakefield, **The gut-brain axis in childhood developmental disorders**, J Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 34 Suppl 1 (2002), pp. S14-S17

[164] J. S. Alm, J. Swartz, G. Lilja, A. Scheynius, and G. Pershagen, **Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle**, Lancet, 353 (1999), pp. 1485-1488

[165] H. Rosenlund, A. Bergstrom, J. S. Alm, J. Swartz, A. Scheynius, H. M. van, K. Johansen, B. Brunekreef, M. E. von, M. J. Ege, J. Riedler, C. Braun-Fahrlander, M. Waser, and G. Pershagen, **Allergic disease and atopic sensitization in children in relation to measles vaccination and measles infection**, Pediatrics, 123 (2009), pp. 771-778

[166] R. Schmitz, C. Poethko-Muller, S. Reiter, and M. Schlaud, **Vaccination status and health in children and adolescents: findings of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)**, Dtsch. Arztebl. Int, 108 (2011), pp. 99-104

[167] A. R. Mawson, B. D. Ray, A. R. Bhuiyan, and B. Jacob, **Pilot comparative study on the health of vaccinated and unvaccinated 6- to 12-year-old U.S. children**, J. Transl. Sci., 3 (2017), pp. 2-12

[168] L. Liu, D. Zhang, J. K. Rodzinka-Pasko, and Y. M. Li, **Environmental risk factors for autism spectrum disorders**, Nervenarzt, 87 (2016), pp. 55-61

[169] M. L. Estes and A. K. McAllister, **Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder**, Nat. Rev. Neurosci., 16 (2015), pp. 469-486

[170] B. Ruggeri, U. Sarkans, G. Schumann, and A. M. Persico, **Biomarkers in autism spectrum disorder: the old and the new**, Psychopharmacology (Berl), 231 (2014), pp. 1201-1216

[171] M. A. Sharpe, T. L. Gist, and D. S. Baskin, **B-lymphocytes from a population of children with autism spectrum disorder and their unaffected siblings exhibit hypersensitivity to thimerosal**, J Toxicol., 2013 (2013), pp. 801517

[172] V. K. Singh, **Phenotypic expression of autoimmune autistic disorder (AAD): a major subset of autism**, Ann. Clin. Psychiatry, 21 (2009), pp. 148-161

[173] A. E. Esparham, T. Smith, J. M. Belmont, M. Haden, L. E. Wagner, R. G. Evans, and J. A. Drisko, **Nutritional and Metabolic Biomarkers in Autism Spectrum Disorders: An Exploratory Study**, Integr. Med (Encinitas.), 14 (2015), pp. 40-53

[174] A. E. Kalkbrenner, R. J. Schmidt, and A. C. Penlesky, **Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence**, Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care, 44 (2014), pp. 277-318

[175] R. L. Blaylock, **A possible central mechanism in autism spectrum disorders, part 1**, Altern. Ther. Health Med, 14 (2008), pp. 46-53

[176] O. Zerbo, Y. Qian, C. Yoshida, B. H. Fireman, N. P. Klein, and L. A. Croen, **Association Between Influenza Infection and Vaccination During Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder**, JAMA Pediatr., 171 (2017), pp. e163609

[177] O. S. von Ehrenstein, H. Aralis, M. Cockburn, and B. Ritz, **In Utero Exposure to Toxic Air Pollutants and Risk of Childhood Autism**, Epidemiology, 25 (2014), pp. 851-858

[178] C. D. Nevison, **A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors**, Environ. Health, 13 (2014),

[179] G. DeLong, **A positive association found between autism prevalence and childhood vaccination uptake across the U.S. population**, J Toxicol. Environ. Health A, 74 (2011), pp. 903-916

[180] B. S. Hooker, **Measles-mumps-rubella vaccination timing and autism among young African American boys: a reanalysis of CDC data**, Transl. Neurodegener., 3 (2014), pp. 16

[181] A. J. Wakefield, S. H. Murch, A. Anthony, J. Linnell, D. M. Casson, M. Malik, M. Berelowitz, A. P. Dhillon, M. A. Thomson, P. Harvey, A. Valentine, S. E. Davies, and J. A. Walker-Smith, **Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children**, Lancet, 351 (1998), pp. 637-641

[182] **Retraction--Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children**, Lancet, 375 (2010), pp. 445

[183] H. Hodgson, **A statement by The Royal Free and University College Medical School and The Royal Free Hampstead NHS Trust**, Lancet, 363 (2004), pp. 824

[184] D. Elliman and H. Bedford, **MMR: where are we now?**, Arch. Dis. Child, 92 (2007), pp. 1055-1057

[185] V. Uhlmann, C. M. Martin, O. Sheils, L. Pilkington, I. Silva, A. Killalea, S. B. Murch, J. Walker-Smith, M. Thomson, A. J. Wakefield, and J. J. O'Leary, **Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease**, Mol. Pathol., 55 (2002), pp. 84-90

[186] H. Jyonouchi, L. Geng, A. Ruby, and B. Zimmerman-Bier, **Dysregulated innate immune responses in young children with autism spectrum disorders: their relationship to gastrointestinal symptoms and dietary intervention**, Neuropsychobiology, 51 (2005), pp. 77-85

[187] F. Balzola, V. Barbon, A. Repici, M. Rizzetto, D. Clauser, M. Gandione, and A. Sapino, **Panenteric IBD-like disease in a patient with regressive autism shown for the first time by the wireless capsule enteroscopy: another piece in the jigsaw of this gut-brain syndrome?**, Am. J Gastroenterol., 100 (2005), pp. 979-981

[188] S. J. Walker, D. P. Beavers, J. Fortunato, and A. Krigsman, **A Putative Blood-Based Biomarker for Autism Spectrum Disorder-Associated Ileocolitis**, Sci Rep., 6 (2016), pp. 35820

[189] D. L. Leslie, R. A. Kobre, B. J. Richmand, G. S. Aktan, and J. F. Leckman, **Temporal Association of Certain Neuropsychiatric Disorders Following Vaccination of Children and Adolescents: A Pilot Case-Control Study**, Front Psychiatry, 8 (2017), pp. 3

[190] D. A. Geier, J. K. Kern, B. S. Hooker, L. K. Sykes, and M. R. Geier, **Thimerosal-Preserved Hepatitis B Vaccine and Hyperkinetic Syndrome of Childhood**, Brain Sci, 6 (2016),

[191] D. J. Hendrickson, D. A. Blumberg, J. P. Joad, S. Jhawar, and R. J. McDonald, **Five-fold increase in pediatric parapneumonic empyema since introduction of pneumococcal conjugate vaccine**, Pediatr. Infect. Dis. J, 27 (2008), pp. 1030-1032

[192] F. A. Oski and J. L. Naiman, **Effect of live measles vaccine on the platelet count**, N. Engl. J Med, 275 (1966), pp. 352-356

[193] E. Miller, P. Waight, C. P. Farrington, N. Andrews, J. Stowe, and B. Taylor, **Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine**, Arch. Dis. Child, 84 (2001), pp. 227-229

[194] C. Black, J. A. Kaye, and H. Jick, **MMR vaccine and idiopathic thrombocytopaenic purpura**, Br. J Clin. Pharmacol, 55 (2003), pp. 107-111

[195] J. K. Timmis, F. Rigat, and R. Rappuoli, **Core values for vaccine evaluation**, Vaccine, 35 Suppl 1 (2017), pp. A57-A62

[196] P. Corben and J. Leask, **To close the childhood immunization gap, we need a richer understanding of parents' decision-making**, Hum. Vaccin. Immunother., 12 (2016), pp. 3168-3176

[197] B. Feenstra, B. Pasternak, F. Geller, L. Carstensen, T. Wang, F. Huang, J. L. Eitson, M. V. Hollegaard, H. Svanstrom, M. Vestergaard, D. M. Hougaard, J. W. Schoggins, L. Y. Jan, M. Melbye, and A. Hviid, **Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures**, Nat. Genet., 46 (2014), pp. 1274-1282

[198] G. A. Poland, I. G. Ovsyannikova, and R. M. Jacobson, **Adversomics: The Emerging Field of Vaccine Adverse Event Immunogenetics**, Pediatr. Infect. Dis. J, 28 (2009), pp. 431-432

[199] J. A. Whitaker, I. G. Ovsyannikova, and G. A. Poland, **Adversomics: a new paradigm for vaccine safety and design**, Expert. Rev. Vaccines, 14 (2015), pp. 935-947

[200] A. L. Oberg, B. A. McKinney, D. J. Schaid, V. S. Pankratz, R. B. Kennedy, and G. A. Poland, **Lessons learned in the analysis of high-dimensional data in vaccinomics**, Vaccine, 33 (2015), pp. 5262-5270

[201] G. A. Poland, R. B. Kennedy, B. A. McKinney, I. G. Ovsyannikova, N. D. Lambert, R. M. Jacobson, and A. L. Oberg, **Vaccinomics, adversomics, and the immune response network theory: Individualized vaccinology in the 21st century**, Semin. Immunol., 25 (2013), pp. 89-103

[202] A. Galazka, **Implications of the diphtheria epidemic in the Former Soviet Union for immunization programs**, J Infect. Dis., 181 Suppl 1 (2000), pp. S244-S248

[203] S. Dittmann, M. Wharton, C. Vitek, M. Ciotti, A. Galazka, S. Guichard, I. Hardy, U. Kartoglu, S. Koyama, J. Kreysler, B. Martin, D. Mercer, T. Ronne, C. Roure, R. Steinglass, P. Strebel, R. Sutter, and M. Trostle, **Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned**, J Infect. Dis., 181 Suppl 1 (2000), pp. S10-S22

[204] G. Muscari-Tomaioli, F. Allegri, E. Miali, R. Pomposelli, P. Tubia, A. Targhetta, M. Castellini, and P. Bellavite, **Observational study of quality of life in patients with headache, receiving homeopathic treatment**, Brit. Hom. J., 90 (2001), pp. 189-197

[205] R. Pomposelli, V. Piasere, C. Andreoni, G. Costini, E. Tonini, A. Spalluzzi, D. Rossi, C. Quarenghi, M. E. Zanolin, and P. Bellavite, **Observational study of homeopathic and conventional therapies in patients with diabetic polyneuropathy**, Homeopathy, 98 (2009), pp. 17-25

[206] C. Bernard, Introduzione allo Studio della Medicina Sperimentale, Feltrinelli, 1973.

[207] H. Coulter, Divided Legacy, vol. II. The origins of modernwestern medicine: J.B. van Helmont to Claude Bernard., North Atlantic Books, Berkeley (CA) 1977.

[208] C. F. S. Hahnemann, **Versuch über ein neues Princip zur Auffindung der Heilkrafte der Arzneisubstanzen (Essay on a new principle for ascertaining the curative powers of drugs), and some examinations of the previous principles**, Hufeland's Journal, 2 (1796), pp. 391-439

[209] C. F. S. Hahnemann, Organon der rationellen Heilkunde, Arnoldschen Buchhandlung, Dresden 1810.

[210] L. J. Boyd, A Study of the Simile in Medicine (edizione italiana a cura di P. Bellavite: Il Simile in Medicina. Medicina Ippocratica, omeopatia e scienza, Ed. Cortina, Verona, 2001), Boericke and Tafel, Philadelphia 1936.

[211] F. A. C. Wiegant and R. Van Wijk, **Self-recovery and the similia principle: an experimental model**, Complem. Ther. Med., 4 (1996), pp. 90-97

[212] P. Bellavite, R. Ortolani, F. Pontarollo, G. Pitari, and A. Conforti, **Immunology and Homeopathy. 5. The Rationale of the 'Simile'**, Evid. Based. Complement Alternat. Med, 4 (2007), pp. 149-163

[213] Comitato Nazionale di Bioetica, Scopi, limiti e rischi della medicina. 14 dicembre 2001, Presidenza Consiglio del Ministri, Roma, 2001.

[214] P. E. Plsek and T. Greenhalgh, **The challenge of complexity in health care**, Brit. Med. J., 323 (2001), pp. 625-628

[215] K. Resnicow and S. E. Page, **Embracing chaos and complexity: a quantum change for public health**, Am. J. Public Health, 98 (2008), pp. 1382-1389

[216] P. Bellavite and M. Zatti, **Il paradigma della complessità nelle scienze e in medicina**, La Nuova Secondaria (ed. La Scuola, Brescia), 7 (1996), pp. 45-53

[217] P. Bellavite, G. C. Andrighetto, and M. Zatti, Omeostasi, Complessità e Caos. Un'introduzione, Franco Angeli, Milano. 1995.

[218] M. Koithan, I. R. Bell, K. Niemeyer, and D. Pincus, **A complex systems science perspective for whole systems of complementary and alternative medicine research**, Forsch. Komplementmed., 19 Suppl 1 (2012), pp. 7-14

[219] M. Verhoef, M. Koithan, I. R. Bell, J. Ives, and W. Jonas, **Whole complementary and alternative medical systems and complexity: creating collaborative relationships**, Forsch. Komplementmed., 19 Suppl 1 (2012), pp. 3-6

[220] K. R. Popper, The Logic of Scientific Discovery, Taylor and Francis e-Library, 2005.

[221] E. Agazzi, Il "senso" della sofferenza in una prospettiva di integrazione tra umanesimo e scienza, in: P. Bellavite, P. Musso, and R. Ortolani (Eds.), Il Dolore e la Medicina. Alla Ricerca di Senso e di Cure, Società Editrice Fiorentina, Firenze, 2005, pp. 17-25.

[222] L. von Bartalanffy, **The theory of open systems in physics and biology**, Science, 111 (1950), pp. 23-29

[223] J. P. Higgins, **Nonlinear systems in medicine**, Yale J. Biol. Med., 75 (2002), pp. 247-260

[224] A. M. Patel, T. M. Sundt, III, and P. Varkey, **Complexity science: core concepts and applications for medical practice**, Minn. Med., 91 (2008), pp. 40-42

[225] R. A. Bond, **Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing?**, Trends Pharmacol. Sci., 22 (2001), pp. 273-276

[226] K. A. Harper and A. J. Tyson-Capper, **Complexity of COX-2 gene regulation**, Biochem. Soc. Trans., 36 (2008), pp. 543-545

[227] S. W. Smith, M. Hauben, and J. K. Aronson, **Paradoxical and bidirectional drug effects**, Drug Saf, 35 (2012), pp. 173-189

[228] P. Philippe and O. Mansi, **Nonlinearity in the epidemiology of complex health and disease processes**, Theor. Med. Bioeth., 19 (1998), pp. 591-607

[229] M. J. Kasten and G. A. Poland, **Influenza vaccination and the elderly: pandemic preparedness**, Drugs Aging, 25 (2008), pp. 179-186

[230] G. Federspil and C. Scandellari, **L'evoluzione storica della metodologia in medicina**, Feder. Medica, 44 (1991), pp. 481-490

[231] K. Buhlin, A. Gustafsson, A. G. Pockley, J. Frostegard, and B. Klinge, **Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis**, Eur. Heart J., 24 (2003), pp. 2099-2107

[232] P. Bellavite, A. Conforti, C. Griso, S. Pomari, K. Benvenuti, D. Secondulfo, and A. Lechi, **Risultati dell'indagine sulla conoscenza e l'utilizzo dei metodi non convenzionali e complementari da parte dei medici veronesi**, Verona Medica, 38 (2003), pp. 8-15

[233] P. Bellavite, A. Conforti, A. Lechi, F. Menestrina, and S. Pomari, Le medicine complementari. Definizioni, applicazioni, evidenze scientifiche disponibili, Utet-periodici, Milano 2000.

[234] P. Bellavite and S. Pomari, Medicina ufficiale e MNC: integrazione fattibile, Atti del Convegno Nazionale FNOMCeO "La professione medica e le medicine non convenzionali: rischi e opportunità", Edizioni FNOMCEO, Roma, 2002, pp. 43-74.

[235] R. B. Haynes, P. J. Devereaux, and G. H. Guyatt, **Physicians' and patients' choices in evidence based practice**, BMJ, 324 (2002), pp. 1350

[236] V. M. Montori and G. H. Guyatt, **What is evidence-based medicine?**, Endocrinol. Metab Clin. North Am., 31 (2002), pp. 521-6, vii

[237] S. Jefferies, I. Braithwaite, S. Walker, M. Weatherall, L. Jennings, M. Luck, K. Barrett, R. Siebers, T. Blackmore, R. Beasley, and K. Perrin, **Randomized controlled trial of the effect of regular paracetamol on influenza infection**, Respirology., 21 (2016), pp. 370-377

[238] S. Eyers, M. Weatherall, S. Jefferies, and R. Beasley, **Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis**, Clin. Exp Allergy, 41 (2011), pp. 482-489

[239] J. Jacobs and J. A. Taylor, **A randomized controlled trial of a homeopathic syrup in the treatment of cold symptoms in young children**, Complement Ther. Med, 29 (2016), pp. 229-234

[240] J. A. Taylor and J. Jacobs, **Homeopathic Ear Drops as an Adjunct in Reducing Antibiotic Usage in Children With Acute Otitis Media**, Glob. Pediatr. Health, 1 (2014), pp. 2333794X14559395

[241] A. Zanasi, S. Cazzato, M. Mazzolini, C. M. Ierna, M. Mastroroberto, E. Nardi, and A. M. Morselli-Labate, **Does additional antimicrobial treatment have a better effect on URTI cough resolution than homeopathic symptomatic therapy alone? A real-life preliminary observational study in a pediatric population**, Multidiscip. Respir. Med, 10 (2015), pp. 25

[242] K. Linde, G. Allais, B. Brinkhaus, Y. Fei, M. Mehring, E. A. Vertosick, A. Vickers, and A. R. White, **Acupuncture for the prevention of episodic migraine**, Cochrane. Database. Syst. Rev., (2016), pp. CD001218

[243] R. T. Mathie, M. V. Wassenhoven, J. Jacobs, M. Oberbaum, J. Frye, R. K. Manchanda, H. Roniger, F. Dantas, L. A. Legg, J. Clausen, S. Moss, J. R. Davidson, S. M. Lloyd, I. Ford, and P. Fisher, **Model validity and risk of bias in randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment**, Complement Ther. Med, 25 (2016), pp. 120-125

[244] V. Sallinen, E. A. Akl, J. J. You, A. Agarwal, S. Shoucair, P. O. Vandvik, T. Agoritsas, D. Heels-Ansdell, G. H. Guyatt, and K. A. Tikkinen, **Meta-analysis of antibiotics versus appendicectomy for non-perforated acute appendicitis**, Br. J Surg., (2016),

[245] A. Manoharan and J. Winter, **Tackling upper respiratory tract infections**, Practitioner, 254 (2010), pp. 25-3

[246] J. Urkin, M. Allenbogen, M. Friger, S. Vinker, H. Reuveni, and A. Elahayani, **Acute pharyngitis: low adherence to guidelines highlights need for greater flexibility in managing paediatric cases**, Acta Paediatr., 102 (2013), pp. 1075-1080

[247] S. R. Arnold and S. E. Straus, **Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care**, Cochrane. Database. Syst. Rev., (2005), pp. CD003539

[248] C. Llor and L. Bjerrum, **Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem**, Ther. Adv. Drug Saf, 5 (2014), pp. 229-241

[249] S. Shiffman, J. M. Rohay, D. Battista, J. P. Kelly, M. K. Malone, R. B. Weinstein, and D. W. Kaufman, **Patterns of acetaminophen medication use associated with exceeding the recommended maximum daily dose**, Pharmacoepidemiol. Drug Saf, 24 (2015), pp. 915-921

[250] M. Gokhale and B. C. Martin, **Prescription-acquired acetaminophen use and potential overuse patterns: 2001-2008**, Pharmacoepidemiol. Drug Saf, 21 (2012), pp. 226-230

[251] N. M. Graham, C. J. Burrell, R. M. Douglas, P. Debelle, and L. Davies, **Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers**, J. Infect. Dis., 162 (1990), pp. 1277-1282

[252] L. Rees and A. White, **Integrated medicine**, Brit. Med. J., 322 (2001), pp. 119-120

[253] P. Bellavite, M. Marzotto, S. Chirumbolo, and A. Conforti, **Advances in homeopathy and immunology: a review of clinical research**, Front Biosci. (Schol. Ed), 3 (2011), pp. 1363-1389

[254] Muscari Tomaioli, G, Allegri, F, Miali, E, Pomposelli, R, Tubia, P, and Bellavite, P. **Un protocollo per le cefalee. Studio osservazionale sul trattamento omeopatico di pazienti cefalalgici: risultati preliminari**. Medicina Naturale [10 (2)], 28-31. 2000.

[255] R. Pomposelli, G. Codecà, R. Bergonzi, C. Andreoni, G. Salvi, G. Costini, V. Piasere, and P. Bellavite, **Terapia omeopatica in pazienti con patologia artroreumatica.**, Medicina Naturale, 13 (2003), pp. 44-50

[256] R. Pomposelli and P. Bellavite, **Clinical Roundup: Selected tretment options for peripheral neuropathy-Homeopathy**, Altern. Complement. Ther., 19 (2013), pp. 165-166

[257] L. C. Mourao, H. Moutinho, and A. Canabarro, **Additional benefits of homeopathy in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial**, Complement Ther. Clin. Pract., 19 (2013), pp. 246-250

[258] L. C. Mourao, D. M. Cataldo, H. Moutinho, R. G. Fischer, and A. Canabarro, **Additional effects of homeopathy on chronic periodontitis: a 1-year follow-up randomized clinical trial**, Complement Ther. Clin. Pract., 20 (2014), pp. 141-146

[259] D. Riley, M. Fischer, B. Singh, M. Haidvogl, and M. Heger, **Homeopathy and conventional medicine: an outcomes study comparing effectiveness in a primary care setting**, J Altern. Complement Med., 7 (2001), pp. 149-159

[260] P. Bellavite, M. Marzotto, D. Olioso, E. Moratti, and A. Conforti, **High-dilution effects revisited. 2. Pharmacodynamic mechanisms**, Homeopathy, 103 (2014), pp. 22-43

[261] P. Bellavite, M. Marzotto, D. Olioso, E. Moratti, and A. Conforti, **High-dilution effects revisited. 1. Physicochemical aspects**, Homeopathy, 103 (2014), pp. 4-21

[262] P. Bellavite, A. Signorini, M. Marzotto, E. Moratti, C. Bonafini, and D. Olioso, **Cell sensitivity, non-linearity and inverse effects**, Homeopathy, 104 (2015), pp. 139-160

[263] E. Ernst, **Homeopathy, a "helpful placebo" or an unethical intervention?**, Trends Pharmacol. Sci., 31 (2010), pp. 1

[264] S. Garattini, V. Bertele, and R. Banzi, **Placebo? no thanks, it might be bad for me!**, Eur. J. Clin. Pharmacol., 69 (2013), pp. 711-714

[265] A. Shang, K. Huwiler-Müntener, L. Nartey, P. Jüni, S. Dörig, J. A. C. Sterne, D. Pewsner, and M. Egger, **Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy**, Lancet, 366 (2005), pp. 726-732

[266] Editorial, **The end of homeopathy**, Lancet, 366 (2005), pp. 690

[267] P. Bellavite, G. Pitari, and M. Italiano, **Homeopathy and placebo**, Homeopathy, 95 (2006), pp. 51

[268] A. L. Rutten and C. F. Stolper, **The 2005 meta-analysis of homeopathy: the importance of post-publication data**, Homeopathy, 97 (2008), pp. 169-177

[269] R. Ludtke and A. L. Rutten, **The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials**, J. Clin. Epidemiol., 61 (2008), pp. 1197-1204

[270] R. G. Hahn, **Homeopathy: meta-analyses of pooled clinical data**, Forsch. Komplementmed., 20 (2013), pp. 376-381

[271] R. T. Mathie, S. M. Lloyd, L. A. Legg, J. Clausen, S. Moss, J. R. Davidson, and I. Ford, **Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis**, Syst. Rev., 3 (2014), pp. 142

[272] H. R. van, M. Thinesse-Mallwitz, V. Maidannyk, S. L. Buskin, S. Weber, T. Keller, J. Burkart, and P. Klement, **The Effectiveness and Safety of a Homeopathic Medicinal Product in Pediatric Upper Respiratory Tract Infections With Fever: A Randomized Controlled Trial**, Glob. Pediatr. Health, 3 (2016), pp. 2333794X16654851

[273] M. Trichard, G. Chaufferin, and N. Nicoloyannis, **Pharmacoeconomic comparison between homeopathic and antibiotic treatment strategies in recurrent acute rhinopharyngitis in children**, Homeopathy, 94 (2005), pp. 3-9

[274] M. Haidvogl, D. S. Riley, M. Heger, S. Brien, M. Jong, M. Fischer, G. T. Lewith, G. Jansen, and A. E. Thurneysen, **Homeopathic and conventional treatment for acute respiratory and ear complaints: a comparative study on outcome in the primary care setting**, BMC. Complement Altern. Med., 7 (2007), pp. 7

[275] Jonas, W. B., Kaptchuk, T. J., and Linde, K. **A critical overview of homeopathy**. Ann Intern Med [138], 393-399. 2003.

[276] A. Steinsbekk, V. Fonnebo, G. Lewith, and N. Bentzen, **Homeopathic care for the prevention of upper respiratory tract infections in children: a pragmatic, randomised, controlled trial comparing individualised homeopathic care and waiting-list controls**, Complement Ther. Med, 13 (2005), pp. 231-238

[277] P. Bellavite, R. Ortolani, F. Pontarollo, V. Piasere, G. Benato, and A. Conforti, **Immunology and homeopathy. 4. Clinical studies-part 1**, Evid. Based. Complement Alternat. Med, 3 (2006), pp. 293-301

[278] U. Altunc, M. H. Pittler, and E. Ernst, **Homeopathy for childhood and adolescence ailments: systematic review of randomized clinical trials**, Mayo Clin. Proc., 82 (2007), pp. 69-75

[279] E. Rossi, L. Crudeli, C. Endrizzi, and D. Garibaldi, **Cost-benefit evaluation of homeopathic versus conventional therapy in respiratory diseases**, Homeopathy, 98 (2009), pp. 2-10

[280] L. Grimaldi-Bensouda, B. Begaud, M. Rossignol, B. Avouac, F. Lert, F. Rouillon, J. Benichou, J. Massol, G. Duru, A. M. Magnier, L. Abenhaim, and D. Guillemot, **Management of upper respiratory tract infections by different medical practices, including homeopathy, and consumption of antibiotics in primary care: the EPI3 cohort study in France 2007-2008**, PLoS. ONE., 9 (2014), pp. e89990

[281] J. Clausen, S. Moss, A. Tournier, R. Ludtke, and H. Albrecht, **CORE-Hom: a powerful and exhaustive database of clinical trials in homeopathy**, Homeopathy, 103 (2014), pp. 219-223

[282] A. Zanasi, M. Mazzolini, F. Tursi, A. M. Morselli-Labate, A. Paccapelo, and M. Lecchi, **Homeopathic medicine for acute cough in upper respiratory tract infections and acute bronchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial**, Pulm. Pharmacol Ther., 27 (2014), pp. 102-108

[283] A. Fixsen, **Should homeopathy be considered as part of a treatment strategy for otitis media with effusion in children?**, Homeopathy, 102 (2013), pp. 145-150

[284] I. R. Bell and N. N. Boyer, **Homeopathic medications as clinical alternatives for symptomatic care of acute otitis media and upper respiratory infections in children**, Glob. Adv. Health Med, 2 (2013), pp. 32-43

[285] R. P. Feynman, The Value of Science, Caltech, Pasadena (CA), 1955.

[286] A. Bonaldi and S. Vernero, **[Italy's Slow Medicine: a new paradigm in medicine]**, Recenti Prog. Med, 106 (2015), pp. 85-91

[287] S. Vernero, G. Domenighetti, and A. Bonaldi, **Italy's "Doing more does not mean doing better" campaign**, BMJ, 349 (2014), pp. g4703

[288] C. M. Smith, **Origin and uses of primum non nocere--above all, do no harm!**, J Clin. Pharmacol, 45 (2005), pp. 371-377

[289] G. DeLong, **Conflicts of interest in vaccine safety research**, Account. Res, 19 (2012), pp. 65-88

[290] E. D. Pellegrino and A. S. Relman, **Professional medical associations: ethical and practical guidelines**, JAMA, 282 (1999), pp. 984-986

[291] L. Simonsen, R. J. Taylor, C. Viboud, M. A. Miller, and L. A. Jackson, **Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy**, Lancet Infect. Dis., 7 (2007), pp. 658-666

[292] E. C. van, D. van de Beek, and M. C. Brouwer, **Update on Community-acquired bacterial meningitis: Guidance and challenges**, Clin. Microbiol. Infect., (2017),

[293] N. A. Halsey, K. R. Talaat, A. Greenbaum, E. Mensah, M. Z. Dudley, T. Proveaux, and D. A. Salmon, **The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper**, Vaccine, 33 Suppl 5 (2015), pp. F1-F67

[294] H. Holzmann, H. Hengel, M. Tenbusch, and H. W. Doerr, **Eradication of measles: remaining challenges**, Med Microbiol. Immunol., 205 (2016), pp. 201-208