

SENATO DELLA REPUBBLICA
XII° COMMISSIONE IGIENE E SANITA'

AUDIZIONI DDL 363 E DDL 770 IN MATERIA DI PREVENZIONE VACCINALE

Seduta del 17 gennaio 2019

Documentazione fornita dal prof. Paolo Bellavite

**Medico Chirurgo, specialista in Ematologia, diplomato in Epidemiologia, già professore associato di
Patologia Generale, Cultore della Materia presso Dipartimento di Medicina, Università di Verona**

Email: paolo.bellavite@univr.it

Sommario

PRESENTAZIONE	2
ALCUNI DATI EPIDEMIOLOGICI	4
Approfondimento sul morbillo	6
Rischi di ritorno di epidemie?	10
Immunità di gruppo	13
Pazienti immunocompromessi.....	16
Sintesi di alcuni dati epidemiologici	17
REAZIONI AVVERSE E VACCINOVIGILANZA.....	17
Effetti avversi di tipo cronico	20
Adjuvanti	22
La farmacovigilanza.....	23
Note sul riconoscimento delle reazioni avverse	30
Sintesi per punti sugli eventi avversi	32
CONCLUSIONI E PROSPETTIVE	32
Alcune note sul disegno di legge 770.....	34
Sintesi per punti sulla legislazione vaccinale.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	38
Breve CV di Paolo Bellavite	42
Conflitto di interesse	42

PRESENTAZIONE

Le vaccinazioni hanno avuto un ruolo importante, assieme ad altri fondamentali interventi di igiene pubblica e personale, nella lotta contro alcune gravi malattie infettive e sono ancora utili e raccomandabili in generale, perché contribuiscono a mantenere bassa l'incidenza delle malattie infettive e quindi a migliorare la salute individuale e collettiva.

L'utilità (o necessità) di un vaccino va valutata scientificamente in termini di rapporto tra benefici e rischi, tenendo conto dei costi, come avviene normalmente per tutti gli interventi medici individuali e di sanità pubblica. Si ricorda, ad esempio, l'abolizione dell'obbligo per la vaccinazione antivaaiolosa, la sostituzione del vaccino antipolio orale con quello iniettivo meno pericoloso, la sostituzione del vaccino anti-pertosse a cellule intere con quello acellulare, l'abbandono pressoché totale della raccomandazione per la vaccinazione antitubercolare. Anche la legge 119/2017 già prevede una revisione dell'obbligo per i 4 vaccini a virus attenuati dopo 3 anni dall'entrata in vigore, in base alla situazione epidemiologica italiana, mentre la Corte Costituzionale con la sentenza 5/2018 ha suggerito di effettuare la revisione dell'obbligo anche per gli altri 6 vaccini.

Il rapporto tra benefici e rischi (inclusi i costi) è quindi il parametro di riferimento fondamentale per le strategie vaccinali, che idealmente devono essere diverse da malattia a malattia e comprendere la valutazione dei seguenti fattori (vedi anche figura 1):

- ✓ **La gravità della malattia considerata**
- ✓ **La sua incidenza nelle diverse aree geografiche**
- ✓ **Le tendenze epidemiologiche nel passato e le proiezioni delle tendenze nel tempo**
- ✓ **La presenza o meno di emergenze sanitarie (epidemie o rischio attuale di epidemia)**
- ✓ **L'efficacia del vaccino e la durata dell'immunizzazione**
- ✓ **La capacità di sviluppare l'immunità di gruppo con coperture oltre una certa soglia**
- ✓ **Le eventuali prospettive di "eliminazione" o "eradicazione" di una certa malattia**
- ✓ **I risultati dei sistemi di farmacovigilanza e la loro efficienza**
- ✓ **L'impatto della vaccinazione sull'ecosistema microbico**

Solo questo approccio pragmatico, basato sulle scienze dell'epidemiologia, della patologia generale e della tossicologia, è coerente con la cosiddetta "medicina basata sulle prove di efficacia" (Evidence-Based Medicine, EBM), già adottata per la registrazione e la immissione in commercio dei comuni farmaci.

Va considerato che la valutazione del rapporto tra benefici e rischi dei vaccini è molto più complessa di quella effettuata sui comuni farmaci, per molte ragioni tra cui la principale è il fatto che i vaccini sono estratti di microbi e adiuvanti o virus attenuati somministrati a scopo preventivo, mentre i farmaci sono sostanze chimiche precise somministrate ad una parte della popolazione, selezionata in base alla presenza di una determinata malattia. Di conseguenza, i normali "trials" fatti per validare l'efficacia dei farmaci su gruppi selezionati in cui ci si aspetta un effetto terapeutico non sono applicabili ai vaccini, perché per dimostrare un effetto preventivo sono necessari gruppi molto più vasti, soprattutto se le malattie sono rare.

Basti sapere (vedi dopo) che tutte le malattie attualmente oggetto di discussione per le strategie vaccinali (eccetto l'influenza) hanno un'incidenza bassa, per cui se si volesse provare statisticamente l'efficacia e la sicurezza di un vaccino con i normali metodi si dovrebbero paragonare due gruppi (vaccinati e non vaccinati) formati da migliaia di persone. Ciò da alcuni viene ritenuto impraticabile perché si pensa che non sarebbe etico lasciare tante persone senza protezione vaccinale. Inoltre, i diversi fattori implicati nelle strategie di profilassi vaccinale (vedi figura 1) interagiscono tra loro e ciò può rendere difficile la previsione di un risultato di un determinato intervento.

Se da una parte parrebbe ovvio che aumentando le coperture vaccinali diminuirebbero i casi di malattia, questo obiettivo ideale potrebbe non realizzarsi se un aumento "a tutti i costi" delle coperture – magari allentando le precauzioni rispetto ai soggetti potenzialmente a rischio - portasse ad un aumento di eventi avversi, fenomeno che, a sua volta amplificato dai "socials", potrebbe portare ad un calo di fiducia di fasce di popolazione verso i vaccini.

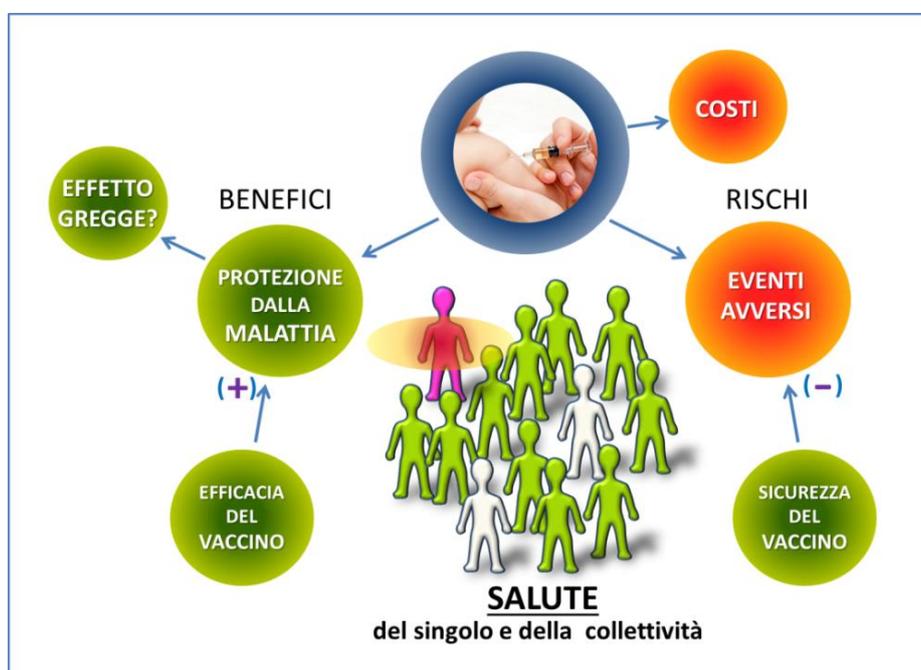


Figura 1. Fattori coinvolti nelle profilassi vaccinali. Le frecce indicano le direzioni degli effetti. (-): effetti in diminuzione o inibizione; (+): effetti in aumento o stimolazione. Soggetto rosso: portatore di infezione, verde: immunizzato (per via naturale o per vaccinazione), bianco: suscettibile (protetto dal gregge se la percentuale degli immuni supera la specifica soglia critica). Lo schema si riferisce solo alla profilassi vaccinale e non comprende altri concomitanti metodi di prevenzione.

Purtroppo, molte delle discussioni sull'argomento – sia nei mass-media sia nella politica – appaiono come conseguenza di prese di posizione "pro" o "contro", basate su radicate convinzioni o opinioni, spesso influenzate da atteggiamenti emotivi e notizie allarmistiche, in entrambi i sensi: da una parte paura ancestrale del "contagio" o del ritorno di epidemie che fecero terribili stragi nei secoli scorsi, dall'altra paura dell'iniezione di sostanze "tossiche", paura dei complotti delle case farmaceutiche ecc. Più raramente si riesce a discutere sulla base di DATI oggettivi a disposizione, riguardanti l'efficacia e i rischi dei vaccini, come viene fatto normalmente per tutti i comuni farmaci.

Anche quando si cita la “scienza”, magari contrapponendola alla “pseudoscienza” e portandola a sostegno delle proprie opinioni, lo si fa spesso in modo molto superficiale o con slogan accattivanti del tipo “La scienza non è democratica”¹ oppure “la velocità della luce non si decide ad alzata di mano”² e via dicendo. Dimenticando che le analogie non sono prove, si dà per scontato che la “Scienza” si sia pronunciata univocamente per l’assoluta efficacia, sicurezza, convenienza e necessità di tutti i vaccini. Ciò non è affatto vero, perché gli studi in corso su questi argomenti non sono concordi. Se da una parte TUTTI i medici e gli scienziati concordano sul fatto che i vaccini sono utili a potenziare il sistema immunitario – vale a dire concordano sul **principio** e sulla **plausibilità** della vaccinazione come strumento di prevenzione – la letteratura non è concorde sulla **valutazione concreta del rapporto beneficio/rischio di ciascun vaccino**, in ogni continente ed in ogni epoca storica. Inoltre, vi è il notevole problema del trasferimento delle conoscenze scientifiche, che sono obiettive e generali, al singolo caso che può rappresentare un’eccezione per delle ragioni genetiche o di storia individuale. La nostra Costituzione riflette tale “dualismo” tra universale e particolare nell’articolo 32, in cui viene tutelata la salute del singolo e della collettività (Bellavite 2017).³

- - - - -

ALCUNI DATI EPIDEMIOLOGICI

Nella valutazione del potenziale beneficio di una strategia vaccinale entrano necessariamente i dati epidemiologici e la misura dell’efficacia di ciascun vaccino. Ad esempio, per quanto riguarda la poliomielite è facile giungere alla conclusione che il beneficio fu enorme negli anni ’60 del XX secolo, quando il vaccino fu provato efficace in studi controllati sulla popolazione e l’incidenza della malattia diminuì velocemente, soprattutto dopo l’introduzione del vaccino vivo attenuato, del tipo Sabin. L’efficacia del Sabin è sostenuta anche da una forte plausibilità biologica, trattandosi di un virus attenuato che colonizza le vie digerenti, ostacolando l’attecchimento del virus selvaggio e diffondendosi nell’ambiente, conferendo uno stimolo immunitario anche ai non vaccinati. E’ ben noto che il vaccino Sabin fu poi abbandonato (nei Paesi in cui la poliomielite era ridotta a pochi casi o scomparsa) per sostituirlo con una formulazione fatta da virus inattivati, con un migliore profilo benefici/rischi considerando la bassa incidenza della malattia.

Oggi il beneficio del vaccino in termini di riduzione del rischio di malattia è percepito dalla popolazione con minore evidenza, non tanto perché ci sia una “sfiducia” nei vaccini (cosa che riguarda una minoranza

¹ <http://temi.repubblica.it/micromega-online/burioni-la-scienza-non-e-democratica-ognuno-parli-di-quel-che-sa/>

² <https://www.ilfattoquotidiano.it/2017/06/12/vaccini-piero-angela-fidatevi-dei-medici-e-della-scienza-la-velocita-della-luce-non-si-decide-ad-alzata-di-mano/3654167/>

³ Art. 32 C.C.: “La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell’individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.” Considerando l’art. 32, la Corte ha affermato (sentenza n. 307/1990) che “la legge impositiva di un trattamento sanitario non è incompatibile con l’art. 32 della Costituzione se il trattamento sia diretto non solo a migliorare o a preservare lo stato di salute di chi vi è assoggettato, ma anche a preservare lo stato di salute degli altri, giacché è proprio tale ulteriore scopo, attinente alla salute come interesse della collettività, a giustificare la compressione di quella autodeterminazione dell’uomo che inerisce al diritto di ciascuno alla salute in quanto diritto fondamentale. Ma si desume soprattutto che un trattamento sanitario può essere imposto solo nella previsione che esso non incida negativamente sullo stato di salute di colui che vi è assoggettato, salvo che per quelle sole conseguenze, che, per la loro temporaneità e scarsa entità, appaiano normali di ogni intervento sanitario, e pertanto tollerabili.”

della popolazione), ma perché le malattie infettive – soprattutto quelle gravi e ad esito fatale - sono molto più rare di un tempo: le malattie infettive sono tra le minori cause di mortalità e di morbilità in tutti i Paesi ad alto reddito.

La tabella n.1 riporta le incidenze di 10 malattie infettive, coperte dai vaccini citati nella L. 119/2017, nei 4 anni precedenti all'imposizione dell'obbligo vaccinale della 119/17, paragonate a titolo di raffronto con quelle dell'influenza.

E' evidente che delle 10 malattie considerate, la quasi totalità (eccetto la varicella) aveva dei tassi di incidenza medi estremamente bassi, inferiori a 5 casi ogni 100.000 persone in un anno: in media, meno di 1 caso per milione di cittadini in una settimana, di cui i casi mortali sono in numero ancora molto più esiguo. E' pure evidente che, nei 4 anni considerati, l'andamento di tali malattie era stato sempre attorno a valori bassi, con piccole oscillazioni in più o in meno, tipiche dell'epidemiologia di malattie infettive. Dati più recenti indicano che nel 2017 e 2018 le incidenze sono state simili, con la differenza di un leggero aumento della pertosse e del famoso caso del morbillo del 2017 (circa 5000 casi con incidenza di 8,4 per 100.000, regrediti a metà nel 2018).

Incidenza di 11 malattie infettive in Italia (Casi e TASSO per 100.000 abitanti)								
	2013		2014		2015		2016	
	N. Casi	TASSO	N. Casi	TASSO	N. Casi	TASSO	N. Casi	TASSO
Difterite	1	0,002	1	0,002	0	0	1	0,002
Tetano	71	0,12	49	0,08	48	0,08	30	0,05
Pertosse	523	0,9	670	1,1	503	0,8	965	1,6
Epatite B	564	0,9	500	0,8	361	0,6	308	0,5
Haemophilus i. b	5	0,01	7	0,01	4	0,01	12	0,02
Polio	0	0	0	0	0	0	0	0
Parotite	808	1,4	821	1,4	675	1,1	783	1,4
Morbillo	2.251	3,8	1.694	2,8	252	0,4	864	1,4
Varicella	56.479	94	47.624	79,3	43.340	88,9	nd	nd
Rosolia	65	0,1	26	0,05	27	0,05	30	0,05
Influenza e ILI	6.166.000	10.500	4.500.000	8.000	6.300.000	11.000	5.444.000	9.300

Dati da European Centre of Disease Control (ECDC) - <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data> e ISS-Epicentro

Tabella 1. Incidenza dal 2013 al 2016 delle 10 malattie infettive considerate nell'obbligo vaccinale e dell'influenza (comprese le sindromi simil-influenzali, ILI= influenza-like-illnesses). I dati del 2017 non sono ancora tutti disponibili a parte il morbillo, vedi il testo più sotto.

Questo andamento favorevole è certamente dovuto anche ai vaccini, ma in questo contesto è sufficiente considerare questi dati come prove di una sostanziale stabilità dei valori bassi anche prima dell'introduzione dell'obbligo (2017).

In una recente pubblicazione (Bellavite 2017) l'autore ha delineato, per ciascuna delle 10 vaccinazioni considerate dalla legge 119/2017, l'utilità per la protezione individuale e allo stesso tempo la mancanza di requisiti sufficienti per accettarne l'imposizione mediante obbligo pediatrico. La mancanza di requisiti si

fonda su una serie di ragioni, tra cui la bassa incidenza almeno delle forme gravi prima dell'introduzione dei rispettivi vaccini, l'incapacità di molti vaccini di produrre l'effetto gregge, lo spostamento della incidenza o della prevalenza verso le età adulte e la disponibilità di terapie antibiotiche per le forme batteriche. Sul problema degli effetti avversi è stato fatto un capitolo a parte, come sarà fatto anche in questo scritto.

Rimandando a tale opera e alla bibliografia ivi citata la trattazione specifica, qui si svolge un approfondimento sul morbillo, di certo la malattia più discussa tra le 10 per cui la legge 119 ha introdotto l'obbligo di vaccinazione pediatrico e meritante una trattazione particolare, anche perché il PNPV 2015-19 pone come obiettivo la sua "eliminazione".

Approfondimento sul morbillo

Nel 2017 fu proclamata un'"emergenza nazionale" per il morbillo, e le autorità si affrettarono ad attribuirne la comparsa al calo di coperture vaccinali degli ultimi anni.⁴ Tutto l'iter della legge 119 fu accompagnato da campagne di stampa allarmistiche su tale malattia. Ad un'attenta osservazione dei dati epidemiologici, tale allarmismo pare veramente esagerato e quindi strumentale alla approvazione della legge "Lorenzin".

Innanzitutto, bisogna ricordare che il morbillo negli ultimi 20 anni **ha sempre avuto un andamento a picchi irregolari e imprevedibili, in varie nazioni europee**. Come si è visto nella tabella 1, dal 2013 al 2016 l'incidenza era stata tra 3.8 e 0.4 casi per 100.000 abitanti. Nel 2017 abbiamo avuto un brusco aumento (tecnicamente detto anche "outbreak") superiore alle attese determinate dall'andamento degli anni precedenti, con circa 5000 casi (8,4 casi ogni 100.000 abitanti). Tale fenomeno non è però infrequente, discostandosi di poco da quello del 2008 (oltre 5312 casi) e del 2011 (4671 casi). L'enfasi data al morbillo del 2017 pare alquanto sproporzionata, considerando che 5000 malati di morbillo corrispondono a circa 100 per settimana, in media. **Nella settimana di aprile 2017 in cui si è registrato il maggior numero di casi, il morbillo aveva colpito 200 italiani, cioè 4 per ogni milione di abitanti, di cui 1 era un bambino.**

Va anche detto che l'Italia non è l'unico Paese con problemi legati al morbillo e che l'obiettivo della "eliminazione" non è stato affatto raggiunto in Europa, tanto è vero che degli "outbreaks" si presentano in modo inatteso in vari Paesi, pure con alte coperture: ad esempio **il tasso di incidenza del morbillo secondo i dati del 2018 (aggiornati alla fine di agosto) è stato in Italia del 4,5, in Francia 4,2, in Romania 8,2, Grecia 29,5, Irlanda 2,7, in Gran Bretagna 1,5, in Repubblica Ceca 1,6, in Slovacchia 8,2.**⁵

Certamente una buona copertura vaccinale contrasta la diffusione del morbillo, tanto è vero che circa l'85% di coloro che sono stati infettati non era vaccinato e l'effettività del vaccino nel 2017 si può stimare attorno al 80% (Bellavite and Cerioni 2018). D'altra parte, contrariamente a quanto affermato dal Ministro Lorenzin e dal Presidente dell'ISS, **non vi sono evidenze che l'aumento verificatosi nel 2017 sia correlabile al piccolo calo di coperture - dall'atteso 90% all' 85% - registrato tra il 2013 e il 2015** (vedi figura 2). Ciò è dimostrato da una serie di dati epidemiologici molto chiari, che sono qui riassunti.

Nell'ottobre 2016 un documento dell'ISS ha riportato il calcolo delle persone teoricamente suscettibili al morbillo, indicando la cifra di 670.000 bambini di età 2-9 anni non vaccinati o in cui il vaccino non abbia

⁴ A titolo di esempio: http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=52374,

https://www.repubblica.it/salute/medicina/2017/03/16/news/morbillo_in_italia_casi_triplicati_nel_2017-160703017/?refresh_ce

⁵ <https://ecdc.europa.eu/en/measles/surveillance-and-disease-data/monthly-measles-rubella-monitoring-reports>

funzionato, più circa 1.500.000 adulti non vaccinati e che non risulta abbiano contratto il morbillo, per un totale quindi di quasi **2.1700.000 soggetti suscettibili** (Istituto Superiore di Sanità 2016)⁶ Ora, un calo di coperture per tre coorti pediatriche (2013-2015) corrisponde a circa 100,000 bambini vaccinati in meno rispetto all'atteso, il che vuol dire una percentuale inferiore al 5% rispetto al totale dei suscettibili teoricamente accumulati. Non si vede come si possa attribuire il picco di morbillo del 2017 a tale differenza di coperture pediatriche di tre coorti, che **ha inciso per meno del 5% sul totale dei suscettibili**. Il fatto che la gran parte dei casi di morbillo del 2017 abbiano riguardato soggetti adulti **conferma che il problema del 2017 NON è stato causato dal calo di coperture pediatriche** negli anni precedenti.

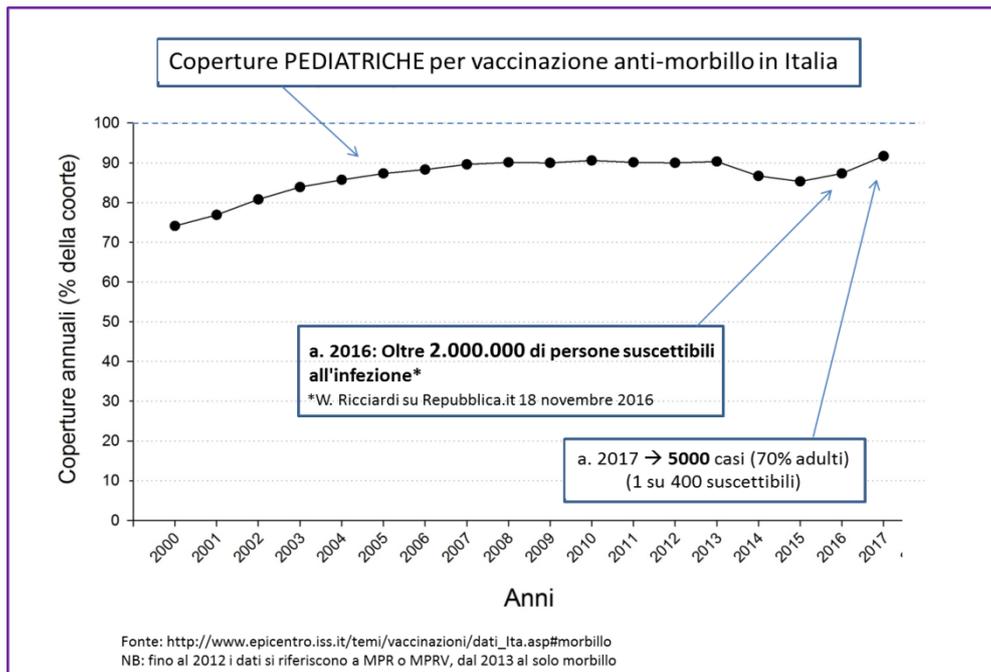


Figura 2. Andamento delle coperture vaccinali per il morbillo in Italia, accumulo dei non vaccinati o comunque suscettibili nel corso del tempo e casi registrati nel 2017. Dati ISS.

Il fatto che gli “outbreaks” di morbillo non possano essere attribuiti direttamente ed esclusivamente alle coperture vaccinali non ottimali è dimostrato anche dai dati del 2017, visti sotto un'altra prospettiva. Lo studio della sequenza temporale dei casi di malattia all'interno della comunità di individui in cui si sviluppa un'epidemia fornisce molte informazioni sull'origine e sulle modalità con cui tende a diffondersi un'infezione. La figura 3 mostra l'andamento settimanale dei casi di morbillo in Italia nel 2017. Si vede che il picco è stato nella primavera con punta massima di 200 casi nella 13ma settimana, poi i casi sono progressivamente diminuiti fino a ridursi al minimo in autunno. Nella primavera successiva (2018) i casi sono aumentati di nuovo, anche se in numero dimezzato. Come si è detto, secondo il citato documento dell'ISS, all'inizio del 2017 si poteva stimare che i soggetti suscettibili al morbillo erano un totale di 2.170.000.

Al momento del picco epidemico, in Italia si erano già ammalati circa 2.000 soggetti e, poiché il morbillo dura circa 2 settimane, si può assumere che a metà aprile si fossero immunizzati per via naturale circa 2.000 soggetti (in gran parte adulti). E facile stimare, quindi, che al momento dell'inversione di tendenza epidemica i soggetti suscettibili erano un totale di $2.170.000 - 2.000 = 2.168.000$ e che alla fine essi

⁶ http://old.iss.it/binary/pres/cont/Analisi_situazione_morbillo_in_Italia_ISS_2016.pdf

erano 2.165.000 (escludendo i nuovi nati dal calcolo). Di conseguenza, è evidente che **l'esaurimento della epidemia di morbillo nel 2017 fino alla sua pratica scomparsa NON è attribuibile ad una significativa variazione del numero dei suscettibili.**

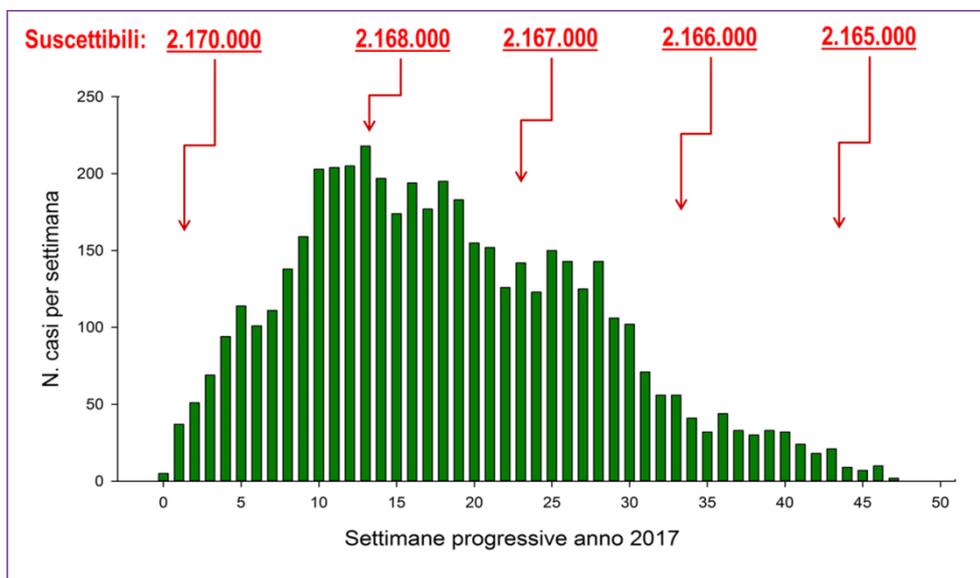


Figura 3. Andamento settimanale dei casi di morbillo nel 2017 in Italia e soggetti teoricamente suscettibili. Suscettibili = 670.000 bambini non vaccinati + 1.500.000 adulti non vaccinati e che non hanno avuto il morbillo + 5% dei vaccinati (in cui il vaccino non ha funzionato). (Dati ISS)

Questo ragionamento non esclude l'importanza della vaccinazione nel determinare l'entità del fenomeno (infatti l'incidenza è stata più alta in persone non vaccinate), ma esclude che la dinamica che controlla la diffusione del microbo dipenda fortemente dal numero dei suscettibili accumulati per mancanza della vaccinazione. In altre parole, il caso del 2017 evidenzia che la comparsa e scomparsa del morbillo, in condizioni di coperture tra il 85 e 90%, è dovuta ad altri fattori da identificare, non solo e non tanto alla copertura vaccinale. E' ovvio che finché non si identificheranno tali fattori, non si può attribuire solo ai bambini non vaccinati il fenomeno epidemico e sarebbe pertanto illusorio pensare di eliminare il morbillo puntando solo su misure costrittive che porterebbero a piccoli aumenti percentuali dei vaccinati nella fascia pediatrica.

In questo contesto, sono importanti anche i dati suddivisi per Regione (figura 4).

Nel 2017 in Veneto, Friuli VG, Liguria, Molise e P.A. Bolzano l'incidenza di morbillo è stata inferiore alla media nazionale e ad altre Regioni che hanno riportato coperture superiori. E' evidente che **l'incidenza del morbillo non correla in alcun modo con le coperture pediatriche riportate dalle varie Regioni**, indicando che il fenomeno epidemico dipende da altri fattori, forse climatici o ambientali come la densità di popolazione o di urbanizzazione, ecc. L'autore ha verificato che non vi è correlazione tra coperture e casi nemmeno se si confrontano i casi registrati nel 2017 con la media dei suscettibili nelle varie Regioni per il periodo 2010-2016 (Bellavite and Cerioni 2018).

Va notato che **in Veneto l'incidenza (=5,8) è stata inferiore alla media nazionale (=8,4)** e ad altre Regioni come Piemonte e Lombardia, che hanno riportato coperture superiori. E' noto che la Regione Veneto ha impostato la propria strategia vaccinale sull'offerta attiva e la libertà informata di vaccinazione, sin dal 2007, con buoni risultati. Questa Regione, mediante un'efficiente anagrafe vaccinale, un'attenta

osservazione epidemiologica e la strategia di convincimento, ha ottenuto coperture nella media delle altre Regioni, o leggermente superiori. E' pure significativo il fatto che in Veneto, dopo una lieve flessione di coperture vaccinali del 2013 e 2014, si è avuta un'inversione di tendenza sin dal 2015 e poi ancor di più nel 2016, quindi ben prima dell'introduzione dell'obbligo vaccinale con la legge 119 (Valsecchi and Cinquetti 2018).

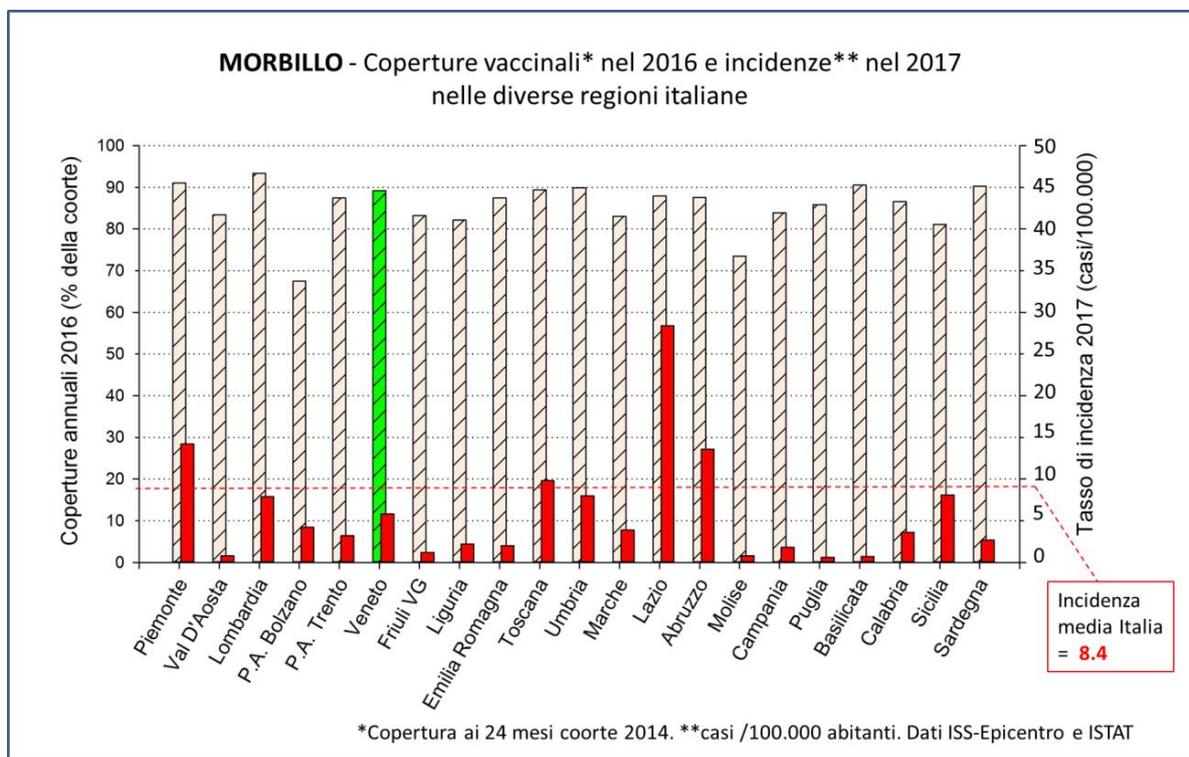


Figura 4. Raffronto tra diverse Regioni delle coperture vaccinali per il morbillo (barre tratteggiate) e casi registrati nel 2017 (barre rosse piene).

In passato il prof. Ricciardi aveva dato un giudizio favorevole sull'esperienza della Regione Veneto sostenendo: *“Nel 2008 è nato l'esperimento-pilota del Veneto, che ha ottenuto una sospensione dell'obbligo: l'obiettivo, in sostanza è convincere le mamme con un'informazione corretta e non costringerle attraverso una fredda lettera di convocazione. E i risultati arrivano, visto che non si è registrato un calo sostanziale dei vaccinati.”*⁷ Invece, nella sua recente relazione alla Commissione Sanità, il prof. Ricciardi ha esplicitamente citato (nella relazione orale) il Veneto sostenendo che la strategia di questa Regione non ha avuto successo e nella memoria scritta ha dichiarato che *“negli ultimi anni, le strategie basate esclusivamente sulla comunicazione, sulla offerta attiva, sul potenziamento dei servizi vaccinali in mancanza di alcun obbligo non hanno dato i risultati sperati anche in Regioni che hanno investito molto sulla vaccinazione consapevole..”* In realtà, i dati delle coperture vaccinali e i tassi di incidenza smentiscono quest'ultima visione “pessimista”, come è evidente dalla figura 4. In breve, **l'esperienza del Veneto dimostra che la strategia della “vaccinazione consapevole” non è affatto contestabile sulla base di dati epidemiologici.**

⁷<https://www.ilfattoquotidiano.it/2012/07/04/tra-antivaccinalisti-ci-sono-anche-farabutti-alle-mamme-dico-informatevi-ma-sappiate/280404/>

Alla luce di questi dati, attestanti che l'“outbreak” di morbillo del 2017 non fu dovuto al piccolo calo di coperture pediatriche degli anni precedenti, l'obbligo vaccinale per il morbillo, tanto più se imposto solo ai bambini, non era giustificabile con l'“emergenza morbillo”.

È possibile anche ipotizzare che il relativamente basso numero di casi, rispetto ai teoricamente suscettibili, sia dovuto alla **sotto-notifica o all'insorgenza di casi con pochi sintomi**, tali da sfuggire alla diagnosi (quindi non si sa se vaccinati o meno). L'esistenza di casi asintomatici o pauci-sintomatici è stata segnalata in passato da vari autori (Lee et al. 2000, Sonoda and Nakayama 2001, Vardas and Kreis 1999). Un recente lavoro su “Euro-surveillance” (Augusto et al. 2018), analizzando gli “outbreaks” verificatisi in Portogallo, sostiene che in molti casi (quasi il 50%) i sintomi del morbillo sono mascherati. Ciò significa che i pazienti non si presentano con i soliti segni e sintomi del morbillo classico, rendendo la diagnosi clinica più difficile. Secondo tali autori, il morbillo “mascherato” colpirebbe principalmente i giovani adulti che sono stati **vaccinati**, i quali potrebbero avere una protezione sub-ottimale contro il morbillo, o per un numero insufficiente di dosi di vaccinazione o perché l'immunità alla malattia è diminuita nel tempo.

Se questa ipotesi fosse confermata, si dovrebbero trarre due conseguenze importanti sul piano pratico: a) la vigilanza sul morbillo dovrebbe essere potenziata a livello diagnostico, includendo sistematicamente i **metodi di diagnosi di laboratorio** (anticorpi IgM, IgG e identificazione del ceppo virale), più precisi dei soli sintomi clinici; b) il “monitoraggio” del morbillo non dovrebbe basarsi solo sulle segnalazioni dei casi clinici ma anche sulla situazione immunologica (**sierologia**) della popolazione, favorendo i test anticorpali pre-vaccinali e registrando i relativi dati nell'anagrafe vaccinale centrale; c) monitorare accuratamente il morbillo avendo cura di **registrare separatamente i casi clinici da virus “selvaggio” e da virus “vaccinico”**.

In Italia fu approvato, il 23 marzo 2011, il **Piano Nazionale per l'Eliminazione del Morbillo e della Rosolia congenita 2010-2015**,⁸ per raggiungere gli obiettivi di eliminazione. Successivamente, il “*Global Measles and Rubella Strategic Plan*” e lo “*European Vaccine Action Plan*” 2015–2020 hanno ribadito che uno degli obiettivi principali è, appunto, l'eliminazione del morbillo. Il raggiungimento dello stato di morbillo e rosolia free è stato inserito tra gli obiettivi prioritari del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019, approvato con Intesa in Conferenza Stato-Regioni il 19 gennaio 2017. Purtroppo, a distanza di 8 anni dall'approvazione del primo piano, l'incidenza del morbillo non si è modificata e, anzi, nel 2018 in tutta Europa si è registrato un notevole aumento di casi, anche in Nazioni precedentemente dichiarate “morbillo-free”. Una recente circolare⁹ ministeriale aggiorna il sistema di sorveglianza integrata del morbillo e della rosolia, potenziando il sistema di segnalazione dei casi e la loro diagnosi raccomandando la conferma laboratoristica. Tuttavia, poiché tutta la procedura parte dalla segnalazione del medico, che a sua volta si basa sulla rilevazione dell'esantema, il sistema non può rilevare i casi asintomatici o paucisintomatici. Per una maggiore precisione, in futuro sarà necessario seguire l'andamento delle malattie infettive anche mediante i test immunitari, eventualmente a campione.

Rischi di ritorno di epidemie?

Nelle discussioni sull'attuale bassa incidenza delle malattie infettive (vedi Tabella 1), si fa normalmente notare che se le malattie coperte da vaccino sono rare è proprio per merito dei vaccini stessi.

⁸ http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1519_allegato.pdf

⁹ <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=66521&parte=1%20&serie=null>

Qualcuno, con l'intento di confutare le "fake news", sostiene che "i vaccini sono vittime del loro successo"¹⁰, anche se si potrebbe chiosare che, qualora il successo dei vaccini fosse così eclatante, sarebbero i microbi le vittime del successo stesso, non i vaccini!

Come corollario, qualcun altro sostiene che se non vi fossero i vaccini si tornerebbe alla situazione di un tempo, con rischio di epidemie ormai scomparse come di polio o difterite.¹¹ In realtà, **la minaccia di un ritorno di epidemie per un calo vaccinale è una pura ipotesi teorica, per non dire una opinione personale**, perché finora il calo registrato in alcune annate è stato minimo e recuperato anche solo con la raccomandazione e in pratica non si è visto nemmeno un minimo focolaio.

Senza trascurare l'importanza dei vaccini, non si può negare che **tutte le malattie infettive che imperversavano ai primi del secolo XX, tranne l'influenza, sono drasticamente diminuite nel corso del tempo**. Il fenomeno favorevole riguarda sia le malattie coperte da vaccino che altre (es. febbre tifoide, colera, scarlattina, tubercolosi) e pure malattie coperte da vaccino come difterite, tetano, pertosse e morbillo erano in notevole diminuzione già prima dell'introduzione dei vaccini.

Tutto ciò indica che nella favorevole situazione epidemiologica hanno giocato un ruolo molto importante **altri fattori, oltre ai vaccini** (Bellavite 2018, Donzelli and Duca 2018): l'igiene personale e abitativa, il migliore stato nutrizionale soprattutto per ciò che riguarda vitamine ed elementi essenziali, l'istruzione scolastica e conoscenza delle vie di infezione, l'uso degli antibiotici e degli antivirali, i cambiamenti demografici con diminuzione relativa della popolazione pediatrica, la potabilizzazione delle acque, l'antisepsi ostetrica e chirurgica, i metodi diagnostici di laboratorio, l'efficace assistenza ospedaliera e le tecniche di cure intensive.

E' molto difficile stimare il ruolo di differenti fattori nel contrasto alle malattie infettive, ma è del tutto evidente che il ruolo dei vaccini non è stato esclusivo, soprattutto per alcune malattie, tra cui appunto la difterite e il tetano (Bellavite 2018, Donzelli and Duca 2018). Per quanto riguarda il **tetano**, è utile fare una precisazione sul rischio, calcolabile almeno approssimativamente in base ai dati epidemiologici e di sieroepidemiologia (Filia et al. 2014): in un periodo di 10 anni in cui è stata fatta una ricerca in Italia (2001-2010) si sono registrati 2 casi in soggetti di età inferiore ai 14 anni, poi guariti (la mortalità da tetano nei Paesi progrediti riguarda solo soggetti anziani, spesso debilitati o portatori di malattie croniche come il diabete). Fatti i calcoli in base alla popolazione giovanile di quel periodo (circa 8 milioni) e al numero di soggetti di pari età non immuni per il tetano (circa 800.000) (Filia et al. 2014), si può calcolare che **il rischio di contrarre il tetano, per un bambino non vaccinato, è di circa 1 su 400,000 in 10 anni** (0,25 su 100,000). Trattasi quindi di un rischio bassissimo, grazie soprattutto alla migliore igiene come sopra detto.

A riguardo del morbillo (considerato un po' l'indicatore della bontà delle strategie vaccinali), è opportuno chiedersi quale potrebbe essere il rischio epidemiologico nello scenario di un mancato raggiungimento del fatidico obiettivo del 95% se si togliesse l'obbligo, ovvero si tornasse a coperture precedenti all'imposizione dell'obbligo. In altre parole: nel caso di un calo delle coperture del vaccino anti-

¹⁰ https://www.adnkronos.com/fatti/cronaca/2017/11/23/rezza-vaccini-sono-vittime-del-loro-successo-basta-con-fake-news_RusNXyB0a3CPn9mydD6jNJ.html

¹¹ "Ci sono seri rischi che, se si abbassa la guardia, possano ritornare in Italia malattie ancora più gravi del morbillo come la poliomielite e la difterite. Un rischio che dobbiamo evitare". Ad affermarlo è Walter Ricciardi, presidente dell'Istituto superiore di sanità, a margine della presentazione a Roma del convegno 'BlockChain in Sanità'. <https://www.univadis.it/viewarticle/ricciardi-rischio-ritorno-polio-e-difterite-se-si-abbassa-guardia-639791>

morbillo c'è il rischio reale di un'epidemia massiva di tale malattia? Contrariamente a quanto alcuni potrebbero essere portati a credere seguendo le cronache dei mass-media, i dati epidemiologici indicano di no. Una recente pubblicazione di un gruppo dell'ISS è molto significativa in proposito (Pezzotti et al. 2018). Essa dimostra che **la mortalità infantile da morbillo era ridotta ai minimi storici già prima della vaccinazione**, indicando che la popolazione aveva sviluppato una discreta capacità di resistenza alle forme più patogene di malattia, probabilmente per fattori epigenetici, legati allo stato di salute generale. Ma **anche solo considerando l'incidenza della malattia (a prescindere dalla mortalità), si osserva una netta tendenza al calo dei casi già prima dell'introduzione dei primi vaccini (1976) e del vaccino MPR (1999).**

La figura 5 riporta un'elaborazione dei dati sull'incidenza del morbillo nel corso di tutto il XX secolo. I dati della serie temporale dal 1901 sono quelli forniti dal Ministero della Salute nei documenti dell'Avvocatura dello Stato relativi al giudizio di legittimità costituzionale promosso dalla Regione Veneto (De Giovanni and Mariani 2017). Le elaborazioni e i metodi utilizzati, eseguite dall'autore con la collaborazione del dr. Claudio Cerioni, sono rese disponibili nel sito di ResearchGate (Bellavite and Cerioni 2018). Si nota chiaramente il calo "spontaneo" dell'incidenza, con un trend che ha continuato dopo l'introduzione dei primi vaccini e la adozione della vaccinazione MPR per tutte le nuove coorti di bambini nel corso del secondo anno di vita. Va precisato che la copertura con MPR (MCV1) è iniziata nel 1999 ma, essendo fatta solo alle coorti di nuovi nati nel secondo anno di vita, ha raggiunto il massimo cumulativo di coperture pediatriche attorno al 2010.

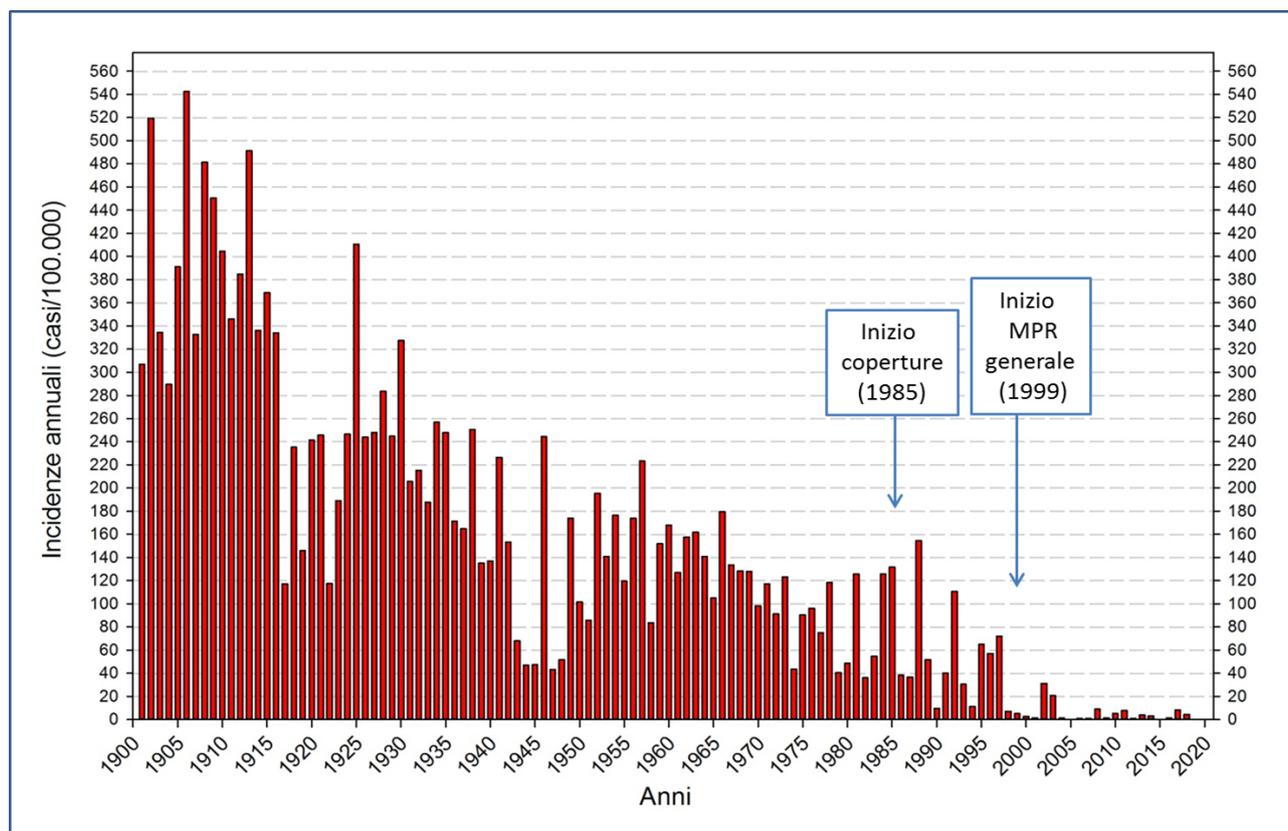


Figura 5. Incidenza del morbillo in Italia nel corso del tempo. Le barre indicano l'incidenza annuale. Il calcolo dell'incidenza è stato effettuato utilizzando i dati dei censimenti fino agli anni '60 ed interpolando i dati fra un censimento e l'altro, poi utilizzando i dati ISTAT per anno.

Gli autori dell'ISS (Pezzotti et al. 2018) hanno anche stimato la tendenza del morbillo dal 1999 in poi, estrapolando con un modello matematico i dati degli anni precedenti. Questa **proiezione fornisce una stima di incidenza annuale media di circa 30 casi ogni 100.000 abitanti**, che serve a dare la dimensione massima e teorica del problema epidemiologico che potrebbe verificarsi nel peggiore degli scenari, in caso di regressione delle coperture vaccinali a quelle che c'erano prima dell'introduzione del vaccino MPR. Trattasi comunque di **ipotesi pensabile solo per assurdo**, visto che le coperture hanno raggiunto livelli attorno all'85-90% mediante la sola raccomandazione.

Ovviamente non si può escludere che si possa presentare, in futuro, qualche caso o piccolo focolaio di malattie infettive ormai rarissime o inesistenti (es. difterite e polio, appunto). Per la polio, esiste il concreto pericolo che qualche caso possa comparire per "importazione" di virus da Paesi dove residuano alcuni casi (es. Afghanistan) o più probabilmente di virus vaccinico mutato in senso patologico, visto che in vari Paesi africani sono più frequenti i casi di polio da vaccino che da virus selvaggio. D'altra parte, con i mezzi attuali a disposizione del sistema sanitario, in caso di fallimento della prevenzione **sarebbe possibile circoscrivere l'eventuale focolaio** mediante isolamento e cura dei colpiti, vaccinazioni dei contatti e eventuale uso di antitossine (immunoglobuline), antibiotici (questi nel caso delle malattie batteriche inclusa la difterite, sensibile all'eritromicina), attento controllo delle acque potabili. L'isolamento dei casi e le vaccinazioni "ad anello" (quelle che interessano i contatti dei soggetti colpiti) sono sempre stati metodi vincenti delle epidemie quando residuavano pochi casi e sono ancora oggi usate in focolai epidemici come quelli dell'Ebola o della Polio (tipo 2 da vaccino, visto che ormai il tipo 2 non fa più parte della vaccinazione di routine).

Che non esista un pericolo epidemico reale per la collettività è viepiù sostenibile, se si pensa che qualche nuovo caso di malattia infettiva coperta da vaccino, che eventualmente colpisse qualche soggetto non vaccinato, troverebbe comunque la maggior parte della popolazione già immunizzata, a prescindere dal fatto che esista o meno l'effetto gregge. Inoltre, è facile immaginare che, qualora il rischio di gravi malattie infettive ad andamento epidemico fosse avvertito dalla popolazione, sarebbero ben pochi coloro che rinuncerebbero a vaccinarsi o a vaccinare i figli, sottoponendosi al rischio di contagio. Ciò non significa che si possa "abbassare la guardia" verso i pericoli epidemici. Significa che le autorità sanitarie, anziché puntare su un obbligo generalizzato, potrebbero approfittare del favorevole andamento epidemiologico attuale per puntare sulla raccomandazione attiva - anche a costo di non raggiungere le previste "vette" di coperture - e nel contempo **predisporre dei piani di intervento per fronteggiare eventuali emergenze**, come specificamente richiesto a tutte le nazioni europee entro il 2020 dai programmi ECDC attualmente in vigore. Qui non si sta sostenendo che non serve vaccinarsi, anzi, ma si illustrano le ragioni per cui è ragionevole pensare che in Italia sarebbe possibile abolire l'obbligo vaccinale, senza esporre la collettività a gravi conseguenze!

Immunità di gruppo

Gli argomenti a sostegno dell'obbligatorietà delle vaccinazioni si basano soprattutto sull'idea che, tramite l'imposizione del vaccino per legge, si possa raggiungere **una tale copertura da superare la soglia dell'immunità di gregge, oltre la quale si dovrebbe poter ottenere il blocco della circolazione del microbo e quindi la protezione anche di chi non può vaccinarsi**. Una trattazione esaustiva di questo problema andrebbe fatta vaccino per vaccino, pur essendo molto difficile sul piano tecnico per la scarsità delle evidenze epidemiologiche e sperimentali. Gran parte delle conoscenze sono state acquisite studiando

le dinamiche delle malattie infettive e l'immunità conseguita mediante contagio "naturale". L'argomento, di importanza chiave anche per la liceità costituzionale della imposizione di un eventuale obbligo, dovrà essere attentamente valutato dagli esperti incaricati di redigere i piani vaccinali.

Una volta ammesso che le vaccinazioni sono "raccomandabili" per tutti i cittadini, nel loro interesse personale e dopo attenta valutazione del caso individuale, va ricordato che **l'unica ragione per cui la Costituzione consente di violare la libertà personale di disponibilità del proprio corpo è proprio l'interesse "collettivo", che a sua volta si basa sull'immunità di gruppo, se e dove il fenomeno si può realizzare.** È utile essere ancora più chiari: mentre non si può negare l'utilità dei vaccini per la protezione individuale, né si può negare che quante più persone si vaccinano tanto meno casi si verificano nella popolazione, quello che si deve verificare è se la vaccinazione di un numero sufficientemente alto di persone garantirebbe il superamento della **soglia minima capace di fermare la diffusione del microbo** e quindi di ottenere la protezione di tutta la collettività, compreso chi non può vaccinarsi. Se manca tale requisito, ad esempio perché il vaccino ha una corta durata o è scarsamente efficace, un certo grado di protezione individuale può essere ottenuta ed è raccomandabile, ma in tali condizioni nessuno può essere obbligato a vaccinarsi contro il proprio volere per un obiettivo comunque irraggiungibile.

Il documento dell'Ordine dei Medici di Bologna e Verona (Commissione Vaccini OMCEO Bologna e Verona 2018) spiega efficacemente tale concetto: ***"Il principio dell'immunità di gregge (herd immunity), valido in generale, non può essere automaticamente esteso a tutte le vaccinazioni disponibili, ma necessita di una dimostrazione sul piano della plausibilità biologica e delle evidenze per ogni singolo agente infettante e relativo vaccino. Così se un vaccino conferisce una protezione individuale da una specifica malattia ma non impedisce la diffusione dell'agente infettante, la mancata vaccinazione del soggetto ricade come rischio solo sullo stesso e non sulla comunità. Se, quindi, è sostanzialmente vero che l'immunità di gregge è un fenomeno che esiste per alcune malattie/vaccini, non è possibile generalizzare questo effetto a tutti i vaccini, con conseguenti ricadute sui livelli di copertura vaccinale ritenuti necessari. Evidentemente la determinazione di una soglia precisa, scientificamente fondata, dell'effetto gregge presenta una indubbia importanza anche sul piano dell'eticità dell'atto vaccinale in senso lato."***

Ricordiamo anche che le soglie critiche di immunità di gregge che normalmente vengono indicate (tra l'80 e il 95% secondo i casi) risalgono al 1990 e alcune di esse furono indicate in base a dati epidemiologici degli anni '60 o in anni in cui si usavano vaccini diversi (ad esempio quello della pertosse e della polio in vigore a quei tempi sono stati poi sostituiti). La ricerca in questo campo deve continuare e si può aspettarsi che nuove evidenze diano maggiore consistenza a tali limiti o le modifichino sensibilmente.

Ad una prima superficiale valutazione (Figura 6) (Bellavite 2017) si può sostenere che **i vaccini anti-tetnico, anti-difterico, anti-pertosse, anti-epatite B e polio iniettivo non possono garantire un effetto gregge, per il tipo di vaccino e per la via di contagio che i microbi possono utilizzare.** Le recenti problematiche emerse con la vaccinazione anti-morbillo (efficacia non ottimale, alta contagiosità del virus, sacche di suscettibili tra gli adulti) suggeriscono che un effetto gregge non si può innescare neppure se si vaccinano il 95% dei bambini.

D'altra parte, per l'*Haemophilus influenzae* tipo b, la parotite e la rosolia pare che una copertura vaccinale bassa sia sufficiente a tenere sotto controllo le infezioni per quei microbi, almeno nella fascia pediatrica. Invece, il vaccino per la **pertosse acellulare non può garantire alcun effetto gregge a causa**

della scarsa durata dell'immunizzazione (Donzelli et al. 2019). Vi sono indicazioni che la vaccinazione anti-pertosse induca un'immunità debole e poco durevole (Burdin et al. 2017, Edwards and Berbers 2014, Warfel and Edwards 2015), forse per la via di introduzione: infatti la via iniettiva non simula quella naturale, che avviene attraverso le vie respiratorie e richiede anche la difesa delle IgA (Hellwig et al. 2001). È stato sostenuto che una ragione dell'inefficacia del vaccino sia dovuta alla **evoluzione di ceppi resistenti** (Hegerle and Guiso 2014), anche se secondo altri autori questa spiegazione non tiene (Breakwell et al. 2016). Quando la protezione dura pochi anni, è probabile che la vaccinazione in età pediatrica lasci il soggetto già vulnerabile nell'età di giovane adulto, tanto è vero che dei focolai di pertosse si sono sviluppati in gruppi di studenti universitari, nonostante l'alta percentuale di soggetti vaccinati da piccoli (Gu et al. 2017, Vygen et al. 2016).



Figura 6. Schematica rappresentazione dell'effetto "gregge" e dei vaccini in grado di conseguirlo, tra quelli previsti come obbligatori dalla legge 119/2017. Da notare che ciascuna malattia ha diverse soglie di immunità di gruppo secondo l'infettività del microbo. Se il vaccinato è portatore, l'effetto gregge è vanificato. Per la bibliografia vedi (Bellavite 2017).

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 (Warfel and Edwards 2015). L'inefficienza del vaccino ad eliminare il batterio fa sì che anche in questo caso (come per il tetano e la difterite) non si possa pensare che la vaccinazione del singolo generi un effetto gregge di protezione collettiva. Il vaccino a livello del singolo riduce la gravità della malattia, ma non la trasmissione, con conseguenti focolai di pertosse in popolazioni vaccinate (Bolotin et al. 2015). 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** (Kilgore et al. 2016). Un

effetto “gregge” al contrario! Esula da questa trattazione la problematica della vaccinazione in gravidanza, che non è oggetto, almeno per ora, di discussioni relative all’obbligo.

Pazienti immunocompromessi

Il paziente immunocompromesso è a rischio di diverse malattie infettive. L'entità di questo rischio dipende dalla natura e gravità del deficit immunitario. Al riguardo, i vaccini svolgono un ruolo importante nel prevenire le loro infezioni, visto che tali pazienti **possono vaccinarsi per aumentare la protezione verso molte malattie: difterite, tetano, pertosse, polio inattivato, emofilo dell’influenza, pneumococco, meningococco, epatite A e B, influenza** (Allen 2016). Tra le varie malattie, quella pneumococcica invasiva merita speciale menzione e la vaccinazione è molto raccomandabile, poiché lo pneumococco è importante causa di batteriemia, polmonite e meningite in bambini immunocompromessi.

Il problema va visto nella sua complessità e realtà epidemiologica e clinica, pensando innanzitutto alla salute del bambino che ha il problema dell'aumentata suscettibilità alle infezioni. Bisogna sapere che la stragrande parte delle infezioni dei pazienti immunocompromessi non derivano da morbillo, parotite, rosolia o varicella, ma da altre quali: Aspergillosi polmonare invasiva, Candidosi invasiva, Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, Batteriemia da *S. aureus* e *S. pneumoniae*, Infezione da influenza A e B, Virus parainfluenzali, *Herpes simplex*, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr*, *Adenovirus*, *Respiratorio sinciziale*. Di conseguenza, sostenere che un bambino immunocompromesso possa frequentare la scuola se i compagni di classe (e non maestri, bidelli e addetti alle pulizie) sono vaccinati per morbillo-parotite-rosolia e varicella è errato e persino pericoloso, perché trascura il fatto che il bambino è comunque esposto a tutte le altre possibili fonti di infezione. In ciò si può intravedere un uso strumentale dell’argomento “immunodepressione” per sostenere l’obbligo vaccinale.

Sempre nell’interesse autentico dei pazienti immunocompromessi, non si deve dimenticare che, oltre alla vaccinazione del paziente stesso (in cui le risposte immunitarie potrebbero essere non ottimali), alcuni evidenziano l’importanza della “strategia del bozzolo” che è ampiamente usata per proteggere i pazienti suscettibili da specifiche malattie prevenibili da vaccino. Nel caso di bambini immunocompromessi, si vaccinano genitori, baby-sitter e altri contatti stretti, ottenendo una protezione indiretta mediante la prevenzione di malattie in coloro che si trovano in prossimità della persona immunocompromessa. La strategia del bozzolo è un bell’esempio di “solidarietà” verso il bambino che ha quei problemi e potrebbe forse essere estesa anche ai compagni di classe e di giochi (fermo restando che se il caso è grave non è opportuno comunque esporlo a rischi ambientali e deve essere tutelato con adeguato isolamento), ma ovviamente non può essere imposta per legge.

Le valutazioni dello stato immunitario dei soggetti vaccinati e non vaccinati andranno maggiormente raccomandate e incentivate, perché tale tipo di conoscenza permette di avere informazioni essenziali sul rischio di infezioni, individuale e collettivo, da integrare con la conoscenza delle coperture. Ciò non riguarda, ovviamente, solo il morbillo ma tutte le malattie infettive, anche quelle non coperte da vaccinazione obbligatoria.

Sintesi di alcuni dati epidemiologici

1. Delle 10 malattie per cui la legge 119/2017 ha imposto l'obbligo vaccinale, la quasi totalità (eccetto la varicella) ha dei tassi di incidenza medi **inferiori a 5 casi ogni 100.000 persone**. Il morbillo ha sempre avuto un andamento a picchi irregolari e nel 2017 ha avuto un picco, con tasso di 8,4 casi/100.000. **Il fenomeno interessa tutta Europa**: Mentre l'obiettivo di "eliminazione" della malattia è posto al tasso di 0,1 casi/100.000, a fine agosto 2018 il tasso era in Italia del 4,5, in Francia 4,2, in Romania 8,2, Grecia 29,5, Irlanda 2,7, in Gran Bretagna 1,5, in Repubblica Ceca 1,6, in Slovacchia 8,2.
2. Certamente **una buona copertura vaccinale contrasta la diffusione del morbillo** ma, contrariamente a quanto affermato dal Ministro Lorenzin e dal Presidente dell'ISS, **non vi sono evidenze che la situazione osservata nel 2017 sia correlabile ad un piccolo calo di coperture** - dall'atteso 90% all'85% - registrato per un paio di anni.
3. La **Regione Veneto** ha impostato la propria strategia vaccinale sull'offerta attiva e la libertà informata di vaccinazione, sin dal 2007, con buoni risultati. Nel 2017 in Veneto, Friuli VG, Liguria, Molise e P.A. Bolzano l'incidenza di morbillo è stata inferiore alla media nazionale e ad altre Regioni che hanno riportato coperture superiori.
4. La minaccia di un **ritorno di epidemie del passato per un piccolo calo vaccinale è una pura ipotesi** personale di alcuni esperti, destituita di fondamenti teorici e di evidenze epidemiologiche.
5. Il **principio dell'immunità di gregge**, valido in generale, non può essere automaticamente esteso a tutte le vaccinazioni disponibili, ma necessita di una dimostrazione sul piano della plausibilità biologica e delle evidenze per ogni singolo agente infettante e relativo vaccino. **I vaccini anti-tetnico, anti-difterico, anti-pertosse, anti-epatite B e polio iniettivo non possono garantire un effetto gregge**, per il tipo di vaccino e per la via di contagio che i microbi possono utilizzare.
6. Il **paziente immunocompromesso** può vaccinarsi per aumentare la protezione verso molte malattie: difterite, tetano, pertosse, polio inattivato, emofilo dell'influenza, pneumococco, meningococco, epatite A e B, influenza e deve guardarsi da altri virus non compresi tra quelli coperti da vaccino.

- - - - -

REAZIONI AVVERSE E VACCINOVIGILANZA

Esiste una convinzione alquanto diffusa che i vaccini siano prodotti farmaceutici sicuri, anche se recenti dibattiti sono scoppiati a seguito di analisi (invero preliminari e contestate da altri esperti) effettuate su alcuni vaccini da parte di un'associazione di genitori, sostenute col contributo dell'Ordine dei Biologi¹².

Il professor Roberto Burioni, uno degli "opinion leaders" dell'argomento, sostiene che "*i vaccini sono i farmaci più sicuri che abbiamo*",¹³ ed il suo parere è fatto proprio anche dalla *Federazione delle Associazioni*

¹² <http://www.onb.it/wp-content/uploads/2018/11/CORVELVA-Report-analisi-metagenomiche-su-campioni-vaccinali.pdf>

¹³ <https://www.lastampa.it/2017/09/09/italia/cronache/vi-svelo-le-fake-news-sui-vaccini-CKxAu0TWU6ldfeKW08KpVK/pagina.html>

degli Informatori Scientifici del Farmaco e del Parafarmaco.¹⁴ Oppure si legge il parere dell'allora direttore dell'AIFA Mario Melazzini, secondo cui *“i vaccini sono i farmaci più sicuri in assoluto”*¹⁵. La Federazione dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri, in un apposito documento sui vaccini dichiara: *“I vaccini sono tra i farmaci più severamente controllati e garantiti riguardo ai profili di sicurezza, proprio perché predisposti per la somministrazione di massa a popolazioni sane o potenzialmente fragili come i neonati e gli anziani.”*¹⁶

Va detto, innanzitutto, che su concetto di “sicurezza” si possono ingenerare equivoci. Infatti, un conto è intendere “sicurezza” come espressione della “buona fabbricazione” e dei controlli tecnici sul materiale contenuto, altro conto è intenderla come parametro di innocuità e garanzia di somministrazione senza conseguenze negative. Pur lasciando aperto il problema sollevato dalle recenti analisi cui si è fatto cenno (e che ci si aspetta siano confermate o smentite ufficialmente dalle autorità competenti), si può assumere che i vaccini siano prodotti farmaceutici controllati (dall'AIFA) per ciò che concerne la corrispondenza del contenuto del prodotto con quanto dichiarato nelle schede tecniche fornite dalle case farmaceutiche. Ma questo tipo di “sicurezza” riguardante i contenuti non può e non deve essere confusa con la sicurezza clinica, vale a dire con l'innocuità/pericolosità del medicinale iniettato, che deve essere accertata con adeguate prove pre-cliniche (studi su cellule e animali di laboratorio), cliniche (pre-registrazione) e infine con adeguato monitoraggio clinico ed epidemiologico (“post-marketing”).

Le reazioni avverse (o eventi avversi) ai vaccini sono **fenomeni prevedibili e previsti** dalla teoria sui vaccini - che sono prodotti biologici capaci di innescare reazioni infiammatorie e immunitarie - e **osservati in pratica in una certa percentuale di soggetti che rispondono al vaccino in modo anomalo**. Qui non vi è lo spazio per una trattazione completa del delicato problema, sviluppato più estesamente in un testo dell'autore (Bellavite 2017) e ovviamente in centinaia di lavori della letteratura scientifica, per cui si farà cenno ai punti essenziali.

Un vaccino contiene tipicamente un agente (dotato di componenti detti antigeni) che “assomiglia” a un microrganismo che causa la malattia ed è spesso costituito da **forme attenuate o uccise del microbo, dalle sue tossine o da una delle sue proteine di superficie**. Eccetto i vaccini con virus vivi attenuati, i vaccini per attivare il sistema immunitario in modo efficace necessitano di sostanze aggiuntive che sono detti **adiuvanti**. L'antigene, con l'aiuto dell'adiuvante, stimola il sistema immunitario del corpo a riconoscere l'agente microbico “simile” come una minaccia, distruggerlo e a riconoscere e distruggere in futuro i microrganismi associati a quell'antigene con cui è stato immunizzato.

Va sempre tenuto presente che, anche se i vaccini rientrano formalmente nell'ampia categoria dei “farmaci”, essi NON sono dei farmaci come gli altri, distinguendosi per varie e drastiche ragioni, qui di seguito riassunte.

Innanzitutto, i vaccini contengono **tante sostanze di diversa natura, la cui distribuzione nel corpo è poco conosciuta**, tanto è vero che le prove di farmacocinetica neppure sono richieste per la registrazione. I vaccini non hanno una precisa azione biochimica come la maggior parte dei farmaci normali, ma un'azione “stimolante” su molte cellule del sistema immunitario, compresa anche l'azione “aspecifica” sul sistema dei fagociti mononucleati, cosa che inevitabilmente provoca dei sintomi più o meno forti, secondo la risposta

¹⁴ <https://www.fedaiisf.it/vaccini-bufale-le-otto-notizie-false-piu-diffuse/>

¹⁵ https://www.corriere.it/cronache/17_aprile_21/treviso-l-ordine-medici-radia-paladino-anti-vaccini-primario-caso-e5c77ae2-26d1-11e7-b6b1-a150ed5c16fd.shtml?refresh_ce-cp

¹⁶ <https://portale.fnomceo.it/documento-vaccini/>

individuale. Alcune formulazioni contengono notevoli dosi di alluminio (quasi 1 mg per dose), in forma di fosfato e di idrossido insolubili e nanoparticolati, dosi che sono al limite della tolleranza consentita per preparati iniettabili. Dove vadano a finire le sostanze immesse nel corpo e soprattutto l'alluminio, che è in gran parte costituito da nanoparticelle insolubili, non è dato sapere, visto che, come si è detto, i vaccini, al contrario dei normali farmaci, non necessitano di prove farmacocinetiche per essere registrati. Studi su animali dimostrano che le particelle di alluminio restano nel corpo per mesi o anni e possono finire nel cervello, trasportate dai macrofagi (Shaw et al. 2013).

Una seconda ragione che distingue le due categorie è che **i farmaci normalmente si danno a un soggetto malato per curare una malattia in atto, mentre i vaccini si somministrano ad un soggetto sano per sperare di diminuire un rischio di una futura malattia.** Mentre il farmaco è “disegnato” per eliminare la causa (es. antibiotico, o antivirale) o per bloccare qualche meccanismo che la determina (es. antiinfiammatorio, o immunoglobuline), il vaccino è “disegnato” per provocare una perturbazione patologica (più piccola della malattia che si vuol prevenire) verso cui il corpo produrrà attivamente una reazione. Il principio è quindi completamente diverso, anche dal punto di vista logico, nel senso che la reazione al vaccino è proprio “voluta” ed “attesa” e l'unica cosa che si deve sperare è che essa sia nelle giuste proporzioni (né troppo debole, né troppo forte). Un corollario di tale situazione è che per i farmaci normali la persona malata, per la sua particolare situazione, è disposta ad accettare il rischio di una reazione avversa pur di sperare nella guarigione; viceversa, per i vaccini la persona è sana (solitamente un bambino) e si espone ad una perturbazione del suo stato stazionario, possibilmente origine di disturbi più o meno gravi e più o meno probabili, con la prospettiva di diminuire, in un futuro, il rischio di una malattia più grave. Se però il rischio di malattia naturale è molto basso, è ovvio che la convenienza di assumersi un rischio vaccinale, benché piccolo, va diminuendo.

Infine, un'altra importante distinzione di tipo tecnico sta nel fatto che **l'efficacia “sul campo” dei farmaci si misura a confronto con un “placebo” o con un altro farmaco, formando due gruppi di confronto “randomizzati”.** L'effettività dei vaccini, invece, viene di solito valutata confrontando l'incidenza della malattia dopo l'introduzione del vaccino con quella che c'era prima, oppure confrontando l'incidenza tra i vaccinati con quella tra i non vaccinati. Entrambi questi metodi non sono affatto rigorosi, perché non escludono la partecipazione di altri fattori concomitanti o “bias” che influiscono sulle incidenze. Come per tutti i farmaci, l'unico criterio dirimente per stabilire efficacia e sicurezza di un vaccino sarebbe quello di uno studio randomizzato e controllato con placebo, di sufficiente potenza statistica. Tuttavia ciò di solito non viene fatto e la prova non viene neppure richiesta per la registrazione, per ragioni tecniche (per malattie rare sarebbe necessario un campionamento troppo grande) ed etiche (si sostiene che non si può lasciare esposta la popolazione che fa l'esperimento col placebo al rischio di malattia). **Purtroppo, questo problema impedisce sicure conclusioni sull'efficacia e la sicurezza dei vaccini.** In una revisione Cochrane sul vaccino MPR, Demicheli e collaboratori concludono che *“The design and reporting of safety outcomes in MMR vaccine studies, both pre- and post-marketing, are largely inadequate”* (*“La progettazione e la segnalazione dei risultati di sicurezza negli studi sui vaccini MPR, sia pre- e post-marketing, sono in gran parte inadeguati”*) (Demicheli et al. 2012).

Un problema particolare riguarda il **rischio di iperimmunizzazione e/o di reazioni allergiche**, che potrebbe correre un individuo già immune se fosse rivaccinato. Infatti, gli eventi avversi al vaccino sono di

solito, anche se non di regola, delle forme di eccesso di attivazione del sistema immunitario e dell'infiammazione locale e sistemica. Reazioni da iperimmunizzazione per ripetizioni "indiscriminate" del vaccino antitetanico sono state documentate anche nella popolazione italiana, in cui la prevalenza di un eccesso di anticorpi (> 5 IU/ml) è stata descritta nel 17% dei soggetti studiati (Gentili et al. 1993). Per evitare un'iperimmunizzazione e i relativi rischi, se non è noto lo stato di immunità preesistente (es. i rifugiati), si è consigliato di effettuare un test di laboratorio per determinare il titolo anticorpale ed evitare di vaccinare se il titolo è già sufficiente (de la Fuente et al. 2013). 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 semplici iniezioni. Ci sono diversi dati di letteratura di CRPS comparsi dopo vaccinazioni anti-rosolia, epatite B, DPT (Bilic et al. 2013).

Il numero di possibili reazioni allergiche riportate ai vaccini è alto, ma quelle gravi e confermate come attribuibili ad una componente dei vaccini sono abbastanza rare, almeno stando ai dati riportati dall'AIFA e dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (tabella 2 del piano stesso). Senza poter escludere casi rarissimi di morte a seguito di vaccino, tra le reazioni più gravi l'**anafilassi** può verificarsi in un caso su circa 100,000 dosi, ma può verificarsi in qualsiasi paziente (Nilsson et al. 2017) senza preavviso. Le malattie indotte da iperimmunizzazione e/o allergie, conseguente alla somministrazione di vaccini, sono dovute a sensibilità a uno dei componenti del vaccino ed esacerbazione di sintomi atopici o vasculiti preesistenti (Barbaud et al. 2013). Alcuni gruppi di pazienti, in particolare quelli con una precedente reazione allergica a un vaccino o ai suoi componenti, sono ad alto rischio di reazione allergica e richiedono precauzioni speciali. In caso in cui il bambino abbia avuto un gonfiore troppo grande in reazione all'iniezione di un vaccino (difterite-tetano-pertosse) alla quarta dose, lo stesso avrà il 78% di probabilità che lo stesso si ripeta anche in una quinta iniezione (Zafack et al. 2017).

In conformità a tali preoccupazioni di sicurezza, nel nuovo DDL 770 (attualmente all'art. 5) va inserito un comma in cui sia stabilito che l'avvenuta immunizzazione a seguito di malattia naturale, documentata dal medico o dalle analisi di laboratorio, esonera dalla relativa vaccinazione. Questo è fondamentale per prevenire il rischio di iperimmunizzazione e di allergie. Ed è uno dei motivi più importanti per cui deve essere prevista la produzione di vaccini singoli. Oltretutto era presente persino nella legge Lorenzin.

Effetti avversi di tipo cronico

Che ci sia un rischio piccolo, ma non trascurabile, di reazioni avverse anche gravi è quindi indubbio. Ma esiste un altro problema di difficile soluzione: 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.**

I vaccini sono stati sospettati di giocare un ruolo nell'indurre malattie autoimmuni da lungo tempo (Toussirost and Bereau 2015). I meccanismi per cui si verifica tale fenomeno sono complessi, ma abbastanza conosciuti: il vaccino ha componenti specifiche (antigeni) e componenti aspecifiche (adiuvanti), fatte apposta per attivare la risposta immunitaria, provocando sintomi di intensità generalmente inferiore alla malattia naturale (Bellavite, 2017). Le componenti "specifiche possono innescare un'immunità contro gli antigeni microbici, ma anche una auto-immunità nel caso esista un mimetismo molecolare (somialianza) tra

sequenze proteiche dell'antigene e sequenze proteiche di componenti dell'organismo o recettori HLA (Cruz-Tapias et al. 2012, De et al. 2013, Israeli et al. 2012, Rinaldi et al. 2014). Le componenti aspecifiche (adiuvanti) sono fatte per aumentare l'efficacia dell'immunizzazione, ma agiscono in modo "indiscriminato" sui macrofagi ed è quindi del tutto plausibile che possano aumentare anche altri processi infiammatori, se presenti nel soggetto che riceve il vaccino. Infatti gli adiuvanti possono essere trasportati in varie sedi del corpo dalle cellule macrofagiche e le componenti endogene 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. Vista la grande prevalenza di malattie infiammatorie croniche nei Paesi ad alto reddito e con vita media sempre in aumento, un problema del genere non può essere ignorato.

Una recente rassegna sistematica con meta-analisi (Wang et al. 2017) ha valutato la letteratura sulla relazione tra vaccinazioni e rischio di lupus eritematoso sistemico (SLE) e artrite reumatoide (RA), malattie autoimmuni di tipo cronico, curabili ma difficilmente guaribili. Il rischio relativo (RR) di contrarre di RA e SLE nei vaccinati rispetto ai non vaccinati è stato calcolato utilizzando 12 studi sull'associazione tra vaccinazioni e rischio di SLE e 13 studi sull'associazione tra vaccinazioni e rischio di RA. I risultati aggregati hanno suggerito che **le vaccinazioni aumentano significativamente il rischio di LES (RR = 1,50, IC 95% 1,05-2,12, P = 0,02) e RA (RR = 1,32, IC 95% 1,09-1,60, P = 0,004).**¹⁷ Il risultato si riferisce all'insieme di tante diverse vaccinazioni e non ci sono sufficienti lavori per stabilire quale tipo di vaccino è più implicato nel fenomeno. Gli autori concludono che sono necessari ulteriori e più ampi studi per verificare ulteriormente i risultati di cui sopra e per valutare le associazioni di vaccinazioni con altre malattie reumatiche.

Nel mondo si stima che le persone colpite da SLE siano più di 5 milioni, mentre in Italia più di 60.000, con una prevalenza assoluta nelle giovani donne.¹⁸ Se il RR fosse 1.5 anche in Italia, ciò significherebbe che di questi 60.000 casi, **oltre 10.000 casi sono correlabili come fattore di rischio a qualche vaccinazione.** Per quanto riguarda l'artrite reumatoide, i malati in Italia sono circa 150.000¹⁹ (anche in questo caso con una maggiore prevalenza tra le donne), il che significa che, con un RR di 1,32, **quasi 20.000 casi sono correlabili come fattore di rischio a qualche vaccinazione.**

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 Adjuvanti) che sono stati segnalati da diversi medici in tutto il mondo, che descrivono le varie condizioni autoimmuni indotte da diversi adiuvanti (Pellegrino et al. 2015, Pellegrino et al. 2015). In tale registro è data particolare rilevanza al rapporto tra la ASIA e il lupus eritematoso sistemico e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (Watad et al. 2017). Tra le manifestazioni cliniche più comuni troviamo febbre, mialgia e artralgia o artrite. L'emergere della **sindrome autoimmune post-vaccinale** è associato ad una predisposizione genetica

¹⁷ Rischio Relativo (risk rate, RR) Il rischio relativo (RR) (anche detto relative risk o risk ratio) è il rapporto tra la probabilità che si verifichi un evento in un gruppo esposto (ad un trattamento, ad un fattore di rischio, ad un fattore protettivo), e la probabilità che si verifichi lo stesso evento in un gruppo di non esposti (allo stesso trattamento, fattore di rischio, fattore protettivo). Se l'RR è maggiore di 1 il fattore di rischio è implicato nel manifestarsi della malattia; se l'RR è minore di 1 il fattore di rischio difende dalla malattia (fattore di difesa).

¹⁸ [https://www.repubblica.it/salute/medicina-e-](https://www.repubblica.it/salute/medicina-e-ricerca/2018/05/07/news/lupus_non_conosce_confini_colpite_5_milioni_di_persone_nel_mondo-195760124/?refresh_ce)

[ricerca/2018/05/07/news/lupus_non_conosce_confini_colpite_5_milioni_di_persone_nel_mondo-195760124/?refresh_ce](https://www.repubblica.it/salute/medicina-e-ricerca/2018/05/07/news/lupus_non_conosce_confini_colpite_5_milioni_di_persone_nel_mondo-195760124/?refresh_ce)

¹⁹ https://www.galileonet.it/blog_post/la-prima-mappa-delle-malattie-reumatiche-in-italia/

individuale, per esempio HLA-DRB1 o HLA-DRB4, come conseguenza dell'esposizione a ulteriori fattori esterni o endogeni scatenanti l'autoimmunità (Watad et al. 2017). 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 cross-reattività presenti nelle attuali formulazioni vaccinali (Kanduc and Shoenfeld 2016).

Sarebbe importante che le autorità sanitarie centrali promuovessero ricerche pubbliche e indipendenti sulle conseguenze a lungo termine della vaccinazione e sulla formulazione di vaccini sempre meno dotati di possibilità di sviluppare reazioni negative.

Adiuvanti

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.

Uno degli adiuvanti più usati e discussi è l'alluminio. **Alcuni vaccini contengono parecchio alluminio.** Ad esempio un vaccino esavalente (Fonte: AIFA)²⁰ contiene **quasi 1 mg di alluminio per dose** (precisamente 0,82 mg) in forma di particelle. Ogni vaccinazione è raccomandata tre dosi, per un totale di 2,4 mg. Secondo il calendario vaccinale italiano,²¹ la quantità iniettata nei primi sei mesi è di quasi tre milligrammi e mezzo. 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 (Mold et al. 2016). 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 (Crepeaux et al. 2017).

Anche se generalmente ben tollerato sul breve termine, tranne dolori locali, l'alluminio dei vaccini è stato sospettato di causare occasionalmente problemi neurologici ritardati, in persone sensibili. In particolare, la persistenza a lungo termine di un granuloma alluminico, anche definito **miofascite macrofagica**, è associata ad artromialgie croniche, stanchezza e disfunzioni cognitive (Gherardi et al. 2016, Krewski et al. 2007). La miofascite macrofagica è certamente causata dall'alluminio contenuto nei vaccini, che permane nel muscolo per lungo tempo (Gherardi et al. 2001). E' probabile che la miofascite macrofagica abbia una patogenesi simile, se non proprio coincidente, con la sindrome autoimmune indotta da adiuvanti (Gherardi and Authier 2012). Essa quindi è una malattia cronica, che non si presenta come immediata reazione avversa al vaccino e non è identificabile nei primi giorni dopo l'iniezione. Il problema però non è solo per una infiammazione granulomatosa locale, comunque difficile da curare (Rigolet et al. 2014), ma per degli effetti sistemici sul sangue, dove si è riscontrato uno stress ossidativo (Bonfont-Rousselot et al. 2004) e sul sistema nervoso, dove si è riscontrato disfunzioni cognitive (Passeri et al. 2011, Ragunathan-Thangarajah et al. 2013), sindrome da fatica cronica (Exley et al. 2009), ipotonia, (Muller et al. 2009), ritardo motorio del bambino (Gruis et al. 2006), disturbi della sensibilità e piramidali, segni

²⁰ http://www.torrinomedica.it/farmaci/schedetecniche/Infanrix_Hexa.asp

²¹ Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale. PNPV 2017-2019, versione 17 gennaio 2017.

cerebellari, perdita della vista (Authier et al. 2001), alterazioni della circolazione cerebrale (Van Der Gucht et al. 2015). Le preoccupazioni di sicurezza dipendono in larga misura dal lungo tempo di persistenza biologica inerente a questo adiuvante e alla capacità di particelle adjuvanti di rimanere negli organi linfoidi e persino di raggiungere il sistema nervoso (fenomeno documentato in modelli animali) (Shaw et al. 2013).

Anche alcuni casi di **sindrome da fatica cronica** potrebbero essere causati dall'alluminio contenuto nei vaccini (Santiago et al. 2015). 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 (Leslie et al. 2017). Che un vaccino a base di alluminio come adiuvante possa causare neurotossicità è possibile, anzi probabile (Maya et al. 2016, Shaw et al. 2014, Shaw et al. 2014). Anche la **ipersensibilità ritardata con formazione di noduli** sottocutanei (Lauren et al. 2016) ed una rara malattia dermatologica, la sindrome di Wells, sono dovute all'ipersensibilità verso l'alluminio (Yu et al. 2018). Non vi è qui lo spazio per una completa rassegna sui danni dall'alluminio contenuto nei vaccini, che sono riportati in numerosissimi lavori della letteratura internazionale, compendati in rassegne poderose (Krewski et al. 2007, Maya et al. 2016, Willhite et al. 2014).

Poiché esistono adiuvanti alternativi all'alluminio, come il **fosfato di calcio** (Lin et al. 2017), è necessario ed urgente che si incentivi la **ricerca su adiuvanti di nuova generazione** e con migliore profilo di sicurezza, sia ad opera delle case produttrici sia per ricerche indipendenti supportate da fondi pubblici.

Infine, si può fare cenno a dei problemi che una vaccinazione di massa potrebbe causare nell'ecosistema microbico. Le vaccinazioni stanno cambiando l'epidemiologia delle malattie infettive, spostando l'età di insorgenza a fasce di popolazione adulte. Poiché i vaccini sono imperfetti e la protezione data da essi decade col tempo, esiste la possibilità che ciò porti, alla lunga, ad una necessità di vaccinare anche gli adulti per varie malattie che un tempo si contraevano solo nell'infanzia. Non è detto che ciò sia realmente nell'interesse della collettività. Ad esempio, Donzelli e Demicheli hanno sostenuto che la varicella è una malattia relativamente mite che se contratta da giovani (e se il virus circola) conferisce la protezione per tutta la vita, ma se contratta in età avanzata è 100 volte più pericolosa (Donzelli and Demicheli 2018). Il nuovo piano lo prevede in contemporanea combinazione con il vaccino contro morbillo-parotite-rosolia, ma l'introduzione del vaccino per la varicella presenta dei dubbi che meritano una riflessione (Demicheli 2015), perché se il vaccino non fosse molto efficace e duraturo nel tempo, rischierebbe di spostare l'insorgenza dei casi ad età più adulte, in cui la patologia è notevolmente più grave. Questo problema si sta evidenziando anche per la parotite e il morbillo e necessita di attenzione nelle strategie vaccinali.

La farmacovigilanza

L'occorrenza di reazioni avverse ai vaccini è segnalata da fonti ufficiali e da ricerche scientifiche pubblicate nella letteratura internazionale, ma è molto difficile stabilirne l'entità con sufficiente grado di attendibilità.. Se si guardano i dati dell'AIFA e quelli del CDC, le reazioni avverse gravi seguenti alla vaccinazione esistono indiscutibilmente, anche se il loro numero è molto incerto per varie ragioni, la prima delle quali è la scarsa attendibilità dei sistemi di segnalazione passiva. Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale presenta una **tabella con i rischi vaccinali** (Tabella 2 nel PNPV). Ad esempio, in tale tabella il

rischio di reazioni avverse gravi (per milione di dosi somministrate) per l'antitetanica è: Neurite brachiale²² da 5 a 10, Anafilassi²³ da 1 a 6; per l'anti-morbillo è: encefalomielite 1, trombocitopenia²⁴ 33, anafilassi da 1 a 3,5.

Va anche evidenziato che i rapporti AIFA degli ultimi anni confrontano le reazioni avverse ai vaccini con quelle di tutti i farmaci, in modo tale che i grafici danno l'impressione che quelle dei vaccini siano in minor numero (vedi al esempio figura 7).

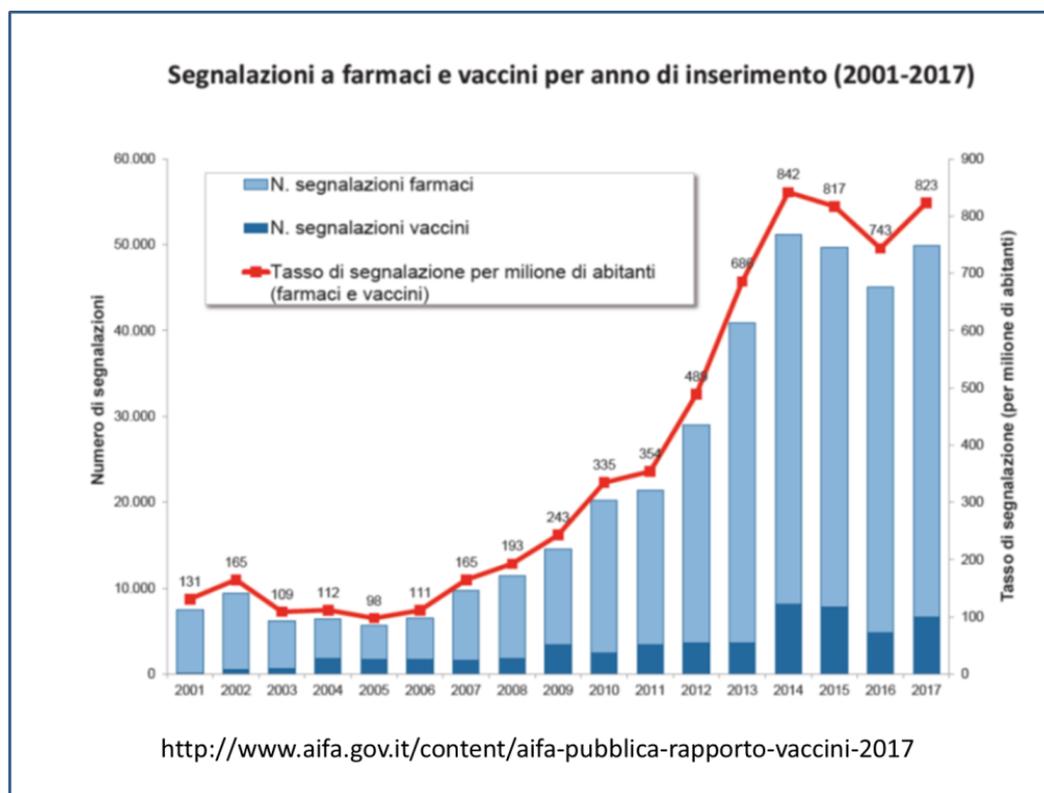


Figura 7. Segnalazioni AIFA di reazioni seguenti alla somministrazione di farmaci (azzurro) e vaccini (blu), per anno di inserimento.

Tuttavia, tale interpretazione sarebbe fuorviante per varie ragioni. Innanzitutto il confronto è improprio perché i farmaci comuni comprendono anche farmaci che **normalmente causano molti effetti avversi**, come gli antitumorali. Inoltre, le reazioni avverse ai farmaci interessano per il 90% **adulti e anziani**, mentre quelle ai vaccini interessano per il 90% i **bambini** (Tabella 2).

²² Neurite brachiale : disfunzione infiammatoria del plesso brachiale . Un dolore profondo, continuo, spesso severo alla spalla e alla radice del braccio, seguito, a distanza di giorni o settimane, da debolezza o atrofia dei gruppi muscolari dell'estremità prossimale.

²³ Anafilassi: grave reazione allergica a rapida comparsa e che può causare la morte. Nelle forme più gravi si parla di shock anafilattico. È causata da una particolare forma di ipersensibilità, comunemente detta "allergia", verso una sostanza antigenica (detta allergene). In genere si presenta con una serie di manifestazioni cliniche tra cui prurito, angioedema (gonfiore) della faccia e della gola, rapido calo della pressione arteriosa sistemica. Vi sono numerose evidenze che i vaccini contenenti alluminio (e l'antitetanico è uno di questi) inducono uno squilibrio del sistema immunitario con sviluppo di allergia.

²⁴Trombocitopenia (o piastrinopenia): riduzione del numero di piastrine con aumento del rischio di emorragia.

Tabella 8.1.2. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età per farmaci e vaccini

Fascia età	Segnalazioni da Farmaci (N)	%	Segnalazioni da Vaccini (N)	%
non disponibile	1.584	3,8%	24	0,3%
neonato (<1 mese)	40	0,1%	4	0,1%
infante (1-23 mesi)	384	0,9%	6.273	79,5%
bambino (2-11 anni)	1.021	2,4%	681	8,6%
adolescente (12-17 anni)	618	1,5%	192	2,4%
adulto (18-65 anni)	19.418	46,5%	448	5,7%
anziano (>65 anni)	18.698	44,8%	270	3,4%
Totale	41.763	100,0%	7.892	100,0%

Tabella 2. Confronto tra segnalazioni di eventi avversi a farmaci e vaccini, pubblicata nel rapporto Osmed AIFA relativo al 2015.²⁵

Se si effettua però un confronto standardizzato alla popolazione target, la conclusione non è certo favorevole ai vaccini. Infatti, i **tassi di incidenza** delle reazioni avverse ai vaccini, calcolati dalla tabella sopra riportata e dai dati di popolazione, risultano quelli riportati in Tabella 3. Si nota che il tasso di reazioni avverse ai vaccini nella fascia di età giovanile è maggiore di quello delle reazioni avverse ai farmaci. Se poi si osserva il dato dei bambini sotto i due anni di vita, ecco che il tasso risulta venti volte più alto, a sfavore dei vaccini rispetto ai normali farmaci. Il confronto è favorevole ai vaccini solo nella fascia di età degli adulti e anziani, verosimilmente perché gli anziani consumano molti più farmaci, anche molto attivi, che vaccini.

Fascia di età	Tasso (segnalazioni/100.000 abitanti)	
	Tutti i farmaci	Vaccini
0-17 anni	36,47	71,7
1-23 mesi	38,4	627,3
Oltre i 18 anni (adulti e anziani)	75,2	1,4

Tabella 3. Confronto tra segnalazioni di eventi avversi a farmaci e vaccini, pubblicata nel rapporto Osmed AIFA relativo al 2015 (vedi tabella precedente), standardizzando i dati per la popolazione delle diverse fasce di età. Al 1 gennaio 2015 la fascia di età tra 1 e 23 mesi era costituita da circa 1 milione di soggetti, quella giovanile (precisamente tra 0 e 17 anni) da circa 10 milioni di soggetti, quella di adulti e anziani da 51 milioni.

²⁵ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2015>

La quantificazione e catalogazione degli effetti avversi dei vaccini è in progressivo miglioramento. Tuttavia, dagli stessi rapporti dell'AIFA si capisce che molti casi restano non segnalati, perché, nonostante si usino gli stessi vaccini registrati e la cui sicurezza è stata valutata in modo uniforme, esistono enormi disparità tra Regioni nei sistemi di farmacovigilanza (Tabella 4 e 5).

Regione	2014			2015		
	Segnalazioni totali		Segnalazioni FV attiva	Segnalazioni totali		Segnalazioni FV attiva
	N.	Tasso*	%	N.	Tasso*	%
Piemonte	194	14	36,1	127	10	11,0
Valle d'Aosta	5	13	-	3	8	-
Lombardia	453	16	26,7	333	12	12,9
P.A. Bolzano	85	59	-	147	97	-
P.A. Trento	209	120	75,6	31	18	3,2
Veneto	5.854	360	83,0	1.396	85	3,3
Friuli V. Giulia	123	28	4,1	172	39	42,4
Liguria	468	105	95,9	221	42	79,6
Emilia Romagna	384	24	15,9	368	23	12,5
Toscana	315	29	8,3	378	22	8,2
Umbria	9	3	-	19	6	-
Marche	64	13	-	32	5	-
Lazio	134	8	0,7	89	5	7,9
Abruzzo	32	9	-	24	6	-
Molise	11	11	-	26	19	-
Campania	60	4	3,3	26	1	-
Puglia	46	3	-	80	5	-
Basilicata	22	13	-	14	7	-
Calabria	28	6	-	7	1	-
Sicilia	332	21	52,7	261	15	9,2
Sardegna	42	11	-	16	4	-
Totale[^]	8.873	49	66,8	3.772	19	12,2
Nord	7.775	90	73,6	2.798	32	14,3
Centro	522	15	5,2	518	12	7,3
Sud e Isole	573	10	30,9	454	6	5,3

*per 100.000 dosi, escluse le dosi relative ai lisati batterici (ATC J07AX)

[^]2014: 3 Regioni non definite; 2015: 2 Regioni non definite

Tabella 4. Segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione, divisi per Regione e secondo il tipo di segnalazione (attiva o passiva). Fonte: Tabella 2 del Rapporto AIFA sulla sorveglianza dei vaccini 2014-15²⁶

La differenza di segnalazioni tra 2015 e 2014 (Tabella 4) è dovuta al fatto che nel 2014 sono state svolte ricerche di “**sorveglianza attiva**”, vale a dire con questionari appositi che monitoravano accuratamente il risultato della vaccinazione. Normalmente, invece, le segnalazioni sono “**spontanee**”, nel senso che non sono obbligatorie e lasciate alla iniziativa di operatori sanitari o privati cittadini. Nel 2014, alcune ricerche di sorveglianza “attiva” hanno coinvolto principalmente la popolazione del Veneto, dove la

²⁶ http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto-sorveglianza-vaccini_2014-2015_0.pdf

“cultura” della vaccinazione e della sorveglianza ha una storia decennale, collegata con la decisione di rendere le vaccinazioni facoltative, assieme ad un’efficace campagna di sensibilizzazione.

Le ricerche di sorveglianza attiva hanno fatto sì che sia stato proprio il Veneto la Regione con maggiori segnalazioni nel 2014 (5854 segnalazioni, corrispondenti ad un tasso di 360 ogni 100.000 dosi), seguito dalle altre Regioni con numeri dieci volte inferiori (Lombardia: 453).²⁷ Ad ulteriore conferma del ruolo determinante della segnalazione attiva sta il fatto che le segnalazioni nel Veneto sono calate, nel 2015 ameno di un terzo di quelle dell’anno precedente, non essendosi più svolte ricerche specifiche. Osservando i dati del 2015, si nota che il numero di segnalazioni “ufficiali” del Veneto (1396) è comunque notevolmente superiore a quello di altre Regioni: infatti seguono Toscana (378), Emilia Romagna (368), Lombardia (333). Le Regioni del Sud hanno dato meno di 100 segnalazioni ciascuna (notare la Puglia con un tasso di 5 segnalazioni per 100.000 dosi nel 2015). La differenza tra diverse Regioni, perdurante nel 2015, è dovuta probabilmente al fatto che il Veneto ha messo in funzione, da dieci anni, un sistema più efficace di raccolta, trasmissione e catalogazione delle reazioni avverse. Difficile pensare che la differenza si possa attribuire ad una maggiore percentuale di persone allergiche, o a differenze nella qualità dei vaccini!

Regioni	Tutti i vaccini		Vaccini obbligatori, età ≤16 anni	
	N.	Tasso	N.	Tasso
Piemonte	340	7,7	198	31,2
Valle d'Aosta	45	35,5	27	137,7
Lombardia	489	4,9	233	14,7
P.A. Bolzano	216	41,2	112	118,2
P.A. Trento	74	13,7	41	45,4
Veneto	1.952	39,8	894	117,2
Friuli V. Giulia	664	54,5	216	126,1
Liguria	91	5,8	43	21,2
Emilia Romagna	704	15,8	279	41,5
Toscana	299	8,0	100	18,6
Umbria	30	3,4	13	10,1
Marche	109	7,1	51	22,5
Lazio	152	2,6	81	8,9
Abruzzo	39	2,9	21	11,0
Molise	10	3,2	8	19,3
Campania	135	2,3	57	5,7
Puglia	520	12,8	420	65,9
Basilicata	16	2,8	12	14,8
Calabria	39	2,0	25	8,2
Sicilia	666	13,2	331	40,5
Sardegna	56	3,4	29	13,2
Non indicato	50	-	12	-
Totale	6.696	11,1	3.203	34,3
Nord	4.575	16,5	2.043	48,3
Centro	590	4,9	245	13,6
Sud e Isole	1.481	7,1	903	27,4

Tabella 5. Segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione, inseriti nel 2017 e divisi per Regione e secondo il tipo di segnalazione (attiva o passiva). Fonte: Tabella 3 del Rapporto AIFA sulla sorveglianza dei vaccini 2017.²⁸

²⁷ Va precisato che le ricerche “attive” del Veneto qui citate e quelle della Puglia di cui si riferisce più avanti sono state fatte solo su un vaccino virale multicomponente e non su tutti i prodotti, quindi i dati cui si fa riferimento sono probabilmente sottostimati.

²⁸ <http://www.aifa.gov.it/content/aifa-pubblica-rapporto-vaccini-2017>

Questi risultati, in sintesi, indicano con grande probabilità che **il sistema di segnalazione di reazioni avverse è molto inefficiente**. Se le percentuali di segnalazioni (anche solo quelle spontanee) fossero distribuite omogeneamente sul territorio nazionale e a analoghe a quelle del Veneto (non si vede come potrebbe essere diversamente), certamente si avrebbe un quadro nazionale più preoccupante in termini quantitativi. Se poi la sorveglianza fosse sistematicamente affidata a studi “attivi” (magari con adeguato campionamento della popolazione sul territorio italiano), è probabile che il quadro sarebbe ancora più serio.

I dati AIFA²⁹ dimostrano anche che il vaccino esavalente ha dato luogo ad un tasso di segnalazioni di effetti avversi gravi tre volte superiore al vaccino trivalente. Se è vero che una “segnalazione” non necessariamente prova una “relazione di causa-effetto”, il fatto che un vaccino produca più segnalazioni di eventi gravi rispetto ad un altro suggerisce fortemente che il danno lo ha fatto il contenuto del vaccino e non l’ago della siringa. E ricordiamo che qui sono riportati solo gli eventi che hanno una chiara relazione temporale con l’iniezione.

Nel rapporto AIFA del 2017 (Tabella 5) non è più riportata la differenza tra segnalazioni “attive” e “passive”, cosa che rende più difficile se non impossibile la valutazione dei dati.

Il rapporto comunque riconosce, nel testo, che la variabilità regionale è ampiamente legata ad alcune differenze osservate nell’implementazione delle attività di farmacovigilanza. Sarebbe opportuno che nei prossimi rapporti venisse di nuovo riportata la classificazione delle segnalazioni secondo il tipo di raccolta, attiva o passiva.

Quanto questo aspetto sia decisivo è evidenziato da un recente **rapporto dell’Osservatorio Epidemiologico della Regione Puglia** (Autori Vari 2018), pubblicato anche dal “Quotidiano Sanità”³⁰. La seconda parte del rapporto cita una ricerca svolta dall’Osservatorio Epidemiologico nel 2017-18, mediante la sorveglianza ATTIVA per anti-MPRV (per la precisione, spesso somministrato insieme ad HAV, anti-epatite A). La raccolta dati in Puglia è stata fatta su un campione di bambini (1.672 soggetti, che rappresentano il 42,5% dei soggetti che hanno ricevuto la prima dose di vaccino MPRV in quel periodo) ai cui genitori erano consegnati appositi questionari per registrare i sintomi apparsi nelle prime ore o nei primi giorni dopo la vaccinazione; successivamente i genitori erano contattati mediante telefono per garantire una buona adesione alla ricerca.

I risultati del primo anno di studio sono stati confrontati con quelli della sorveglianza passiva nel periodo 1 gennaio 2013 – 31 dicembre 2017, nel quale sono state somministrate complessivamente 296.617 dosi di vaccino anti-MPRV. Tale accurato studio ha rilevato un tasso di eventi avversi decisamente diverso secondo il tipo di registrazione (vedi tabelle 6 e 7).

Nella tabella 6 si vede che con la sorveglianza attiva sono state fatte **656 segnalazioni su 1672 dosi somministrate, con quella passiva sono state fatte 112 segnalazioni su 296.617 dosi somministrate**. Il tasso di segnalazione di eventi gravi è stato di 40,69 su 1000 dosi con la segnalazione attiva, di 0,12 per 1000 dosi con la sorveglianza passiva. Quest’ultimo dato è in coerenza con quanto si osserva nella tabella 3 sopra riportata, con i dati AIFA che indicano come nel 2014 e 2015 il totale di segnalazioni spontanee della

²⁹ http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto-sorveglianza-vaccini_2014-2015_0.pdf

³⁰ <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato5317821.pdf> Il gruppo di lavoro era coordinato da S. Tafuri, D. Ancona, A. Chielli, M. C. Carbonara, P. Stella, V. Bavaro. La rivista è redatta da M. T. Montagna, G. Caputi, P.L. Lopalco, D. Martinelli, S. Tafuri, P. Trerotoli.

Puglia sia stato di 3 e 5 rispettivamente. Nel 2017, invece, la Puglia ha riportato 520 segnalazioni (v. tabella 5), da cui si desume come il sistema di vaccinosorveglianza sia divenuto molto più efficace negli ultimi anni.

Gravità	Sorveglianza attiva (n=656)			Sorveglianza passiva (n=112)		
	n	%	Reporting rate (x1.000 dosi)	n	%	Reporting rate (x1.000 dosi)
Grave	68	10,4	40,69	32	28,6	0,12
Non grave	588	89,6	351,67	62	55,3	0,23
Non definita	0	0,0	0,00	18	16,1	0,07

*dato al 15 maggio 2018

Tabella 6. Proporzione e reporting rate (x1.000 dosi) delle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione anti-MPRV, per gravità dell'evento. Confronto tra sorveglianza attiva e passiva nella ricerca della Regione Puglia, anni 2013-2018 (Autori Vari 2018).

La tabella 7 mostra che mediante il sistema di raccolta di segnalazioni attiva (a questo punto l'unico credibile) **gli eventi avversi gravi più frequenti sono stati febbre/iperpiressia, sintomi neurologici, cutanei e gastrointestinali**. La gran parte di tali segnalazioni di eventi avversi gravi sono state effettivamente al vaccino e non ad eventi casuali concomitanti o altre cause. Da notare che secondo l'AIFA e secondo gli stessi criteri adottati nel rapporto pugliese citato, una reazione è definita grave quando: a) È fatale, b) Ha provocato l'ospedalizzazione, c) Ha provocato invalidità grave o permanente, d) Ha messo in pericolo la vita del paziente, e) Ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita.

Segno/sintomo	Sorveglianza attiva		Sorveglianza passiva	
	n	Tasso x1.000 dosi	n	Tasso x1.000 dosi
Febbre/iperpiressia	66	39,47	13	0,05
Sintomi neurologici	41	24,52	18	0,07
Esantema/eritema	25	14,95	13	0,06
Sintomi gastrointestinali	20	11,96	1	0,00
Orticaria/edema	1	0,60	1	0,00
Pianto inconsolabile	3	1,79	0	0,00
Convulsioni	3	1,79	5	0,02
Altro	47	28,11	11	0,04

*dato al 15 maggio 2018

Tabella 7. Tasso di segnalazione (x1.000 dosi) dei segni/sintomi riportati nelle segnalazioni di eventi avversi gravi dopo vaccinazione anti-MPRV, per tipologia di segno/sintomo e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva) della Regione Puglia, anni 2013-2018 (Autori Vari 2018).

La differenza tra sorveglianza attiva e passiva (questa seconda essendo molto inefficiente) l'aveva segnalata anche l'autore di questo rapporto, nel testo "Vaccini sì, obblighi no" (pag. 128-129), in quanto precedentemente notata anche in Veneto (Bellavite 2017). Però in quest'ultima Regione (dotata di un sistema di sorveglianza passiva migliore di altre Regioni) la differenza è stimabile nell'ordine di circa 10 volte. **Sarebbe molto importante che la sorveglianza attiva fosse adottata SISTEMATICAMENTE in tutta Italia, almeno su un campione rappresentativo di bambini vaccinati.**

Da quanto detto, emerge chiaramente ed è documentato che gli eventi avversi gravi esistono, in un numero non indifferente e probabilmente sottostimato. Conoscere come stanno le cose è interesse di tutti, prima di tutto dei cittadini, poi delle autorità sanitarie!

Note sul riconoscimento delle reazioni avverse

Nel contesto della problematica relativa alle reazioni avverse, non si può trascurare il tema del riconoscimento di eventuali danni gravi. Questo aspetto viene solo qui accennato per completezza, anche se non fa parte della discussione sulla legge 770, e sottoposto all'attenzione degli esperti. Quando un grave evento avverso si verifica a breve distanza dalla vaccinazione, è ovvio che si prenda in considerazione la possibilità che esso sia attribuibile ad un errore di somministrazione, o ad una anomalia del prodotto, o ad un'eccessiva o abnorme reazione immunitaria/infiammatoria. Immunità e infiammazione, come è ben noto, sono ormai a doppio taglio (Smith 1994), difendono dalle aggressioni ma possono anche rivelarsi dannose all'ospite, in vario modo.

Ora si pone il problema se l'evento avverso verificatosi dopo la vaccinazione possa essere o no attribuito alla vaccinazione stessa, almeno come concausa, oppure sia dovuto ad altri fattori e la concomitanza col vaccino sia una pura coincidenza, dovuta al caso. Proprio per questo, la valutazione di un nesso di causalità è complessa. L'algoritmo ³¹ proposto da OMS utilizza tanti criteri, compresa la plausibilità biologica e il rapporto di temporalità. Al primo posto viene posta la domanda se esiste un'altra possibile causa che possa aver determinato la reazione avversa. Precisamente viene posta la domanda *"Is there strong evidence for other causes? In judging whether a reported association is causal, it is necessary to determine the extent to which researchers have taken other possible explanations into account and have effectively ruled out such alternative explanations."* (*"Esistono forti evidenze per altre cause? Nel giudicare se un'associazione segnalata è causale, è necessario determinare in che misura i ricercatori hanno preso in considerazione altre possibili spiegazioni e hanno escluso in modo efficace tali spiegazioni alternative."*).

Questo punto è apparentemente molto chiaro ma in realtà è molto delicato e difficile nella applicazione, perché è ben noto che **tutte le malattie eccetto i traumi hanno molteplici condizioni predisponenti (genetiche ed acquisite), quindi varie cause, concause, fattori scatenanti e molteplici meccanismi**. Di conseguenza, un'applicazione troppo restrittiva del criterio sopra citato porterebbe alla probabile identificazione di altre "cause" che potrebbero sempre aver "causato" la reazione avversa e, quindi, alla probabile esclusione di un "nesso" di causalità, anche se la vaccinazione avesse rappresentato la causa scatenante finale o la reazione al vaccino si è sommata o ha interagito con altri fattori concorrendo all'evento finale.

Dal punto di vista della patologia generale, pare piuttosto difficile escludere un nesso di causalità con una iniezione del vaccino se la reazione si presenta con un intervallo temporale compatibile con la reazione a vaccino, in un soggetto eventualmente predisposto per altre "con-cause", soprattutto nei casi in cui si rilevino segni di infiammazione locale o generalizzata. Infatti **i processi infiammatori, in presenza di diverse cause o concause, o mediante l'attivazione di molteplici meccanismi reattivi, sono normalmente sinergici**, cioè le diverse "concause" e i meccanismi implicati (antigeni, citochine, interferoni, endotossine batteriche, adiuvanti, polimorfismi dei recettori, ecc.) si potenziano reciprocamente (Bellavite

³¹ http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf

2018). Va sottolineato anche il punto in cui si considera la plausibilità biologica dell'ipotetico danno vaccinale, soprattutto quando si possa chiamare in causa una reazione infiammatoria polmonare (è noto che le reazioni infiammatorie sistemiche più gravi si manifestano spesso a livello polmonare, anche a prescindere dall'esistenza di un patogeno con tropismo polmonare) o cerebrale. La neuroinfiammazione, ad esempio, è descritta in modelli sperimentali come conseguenza della iniezione di particelle di alluminio (Crepeaux et al. 2017).

A puro titolo di esempio, se un bambino venisse vaccinato nel corso di una sindrome influenzale, è ovvio che il vaccino potrebbe complicare la reazione del sistema immunitario all'influenza, potendo persino scatenare una reazione forte mediante il meccanismo della "tempesta citochinica" (Oldstone and Rosen 2014). In un caso del genere, viene da chiedersi se sarebbe corretto escludere un nesso di causalità e attribuire il danno alla sola influenza. Oppure, se un bambino con grave cardiopatia venisse vaccinato e subisse una reazione più forte del normale (esempio: febbre superiore a 39 °C), il suo sistema cardiovascolare potrebbe non sopportare l'ulteriore sovraccarico indotto dall'infiammazione generalizzata e dallo stress ossidativo correlato. In un caso del genere, viene da chiedersi se sarebbe corretto escludere il nesso di causalità e attribuire il danno alla sola cardiopatia precedente. Oppure, se un bambino con una malattia genetica che predispone alle convulsioni venisse vaccinato e morisse nelle ore successive come conseguenza di forte un attacco convulsivo, in un caso del genere verrebbe da chiedersi se la preesistenza di una tendenza genetica alle convulsioni può escludere un nesso di causalità col vaccino nello scatenarle in modo grave e letale.

Tutti questi esempi ipotetici riportati inducono a **ripensare seriamente agli algoritmi che si seguono per la valutazione del nesso di causalità**, in modo da evitare sì i "falsi positivi", vale a dire l'attribuzione sbagliata di un danno alla causa vaccinale (ed è tutto questo che pare sia l'obiettivo degli attuali algoritmi OMS), ma in modo anche da evitare di escludere dei "veri positivi". Il rischio di escludere il nesso di causalità in casi "veri positivi" non può essere sottovalutato. Dal punto di vista generale, nella applicazione dell'algoritmo è importante notare che l'evidenza di un'altra causa deve essere "strong", vale a dire che la malattia precedente o concomitante alla vaccinazione deve essere di per se stessa sufficiente a spiegare l'evento avverso.

Alla luce di quanto sopra evidenziato, nella valutazione dei casi di danno da vaccino, sarebbe importante che si considerasse se, anche in presenza di ipotetiche "altre cause" di danno grave e permanente, sulla base dei reperti clinici (o autoptici) **si può escludere categoricamente che la vaccinazione abbia rappresentato la causa scatenante**.

In questo contesto, è stato sostenuto che si potrebbe affidare all'AIFA la stesura di un elenco di reazioni avverse causate dai vaccini, in modo da servire da "guida" per le cause di riconoscimento del danno vaccinale. Tale idea potrebbe essere valida, ma solo dopo che il sistema di farmacovigilanza abbia raggiunto un soddisfacente livello di efficacia, altrimenti c'è il rischio che reazioni avverse anche gravi non vengano riconosciute perché sono rare e finora sconosciute dalla letteratura.

Per quanto riguarda poi le malattie croniche e specificamente quelle autoimmuni, il problema è difficile da risolvere perché non trattandosi di una reazione che avviene a breve distanza dall'evento vaccinale, nel singolo caso non è possibile per definizione riconoscere un rapporto di causa ed effetto. Ad esempio, se fosse confermato ciò che la sopracitata rassegna riporta, vale a dire che su tre casi di LES uno è causato dal

vaccino, come si potrà stabilire nel singolo caso di LES se esso è effettivamente dovuto al vaccino? Quindi, se è vero che l'idea di un elenco di malattie "da vaccino" appare allettante per la possibilità di fare un po' di chiarezza, essa pare difficilmente praticabile sul piano pratico e medico-legale, visto che la stessa AIFA, almeno per ora, non può contare sull'affidabilità dei risultati che arrivano dalle segnalazioni (per lo più spontanee) dalle Regioni italiane.

Sintesi per punti sugli eventi avversi

In **sintesi**, i principali punti trattati, riguardanti il problema degli eventi avversi e la vaccino vigilanza sono i seguenti:

- 1. Non è vero che i vaccini siano i farmaci più sicuri nella fascia pediatrica.**
- 2. Il tasso di segnalazioni di eventi avversi è diverso nelle diverse Regioni italiane, indicando che nel complesso il fenomeno è sottostimato**
- 3. Le segnalazioni di farmacovigilanza «attiva» sono da 10 a 300 volte maggiori (secondo diverse Regioni) rispetto a quelle «spontanee»**
- 4. Le reazioni avverse croniche come quelle autoimmuni non sono normalmente rilevate dai sistemi di segnalazione e necessitano di studi ulteriori**
- 5. Gli algoritmi del riconoscimento del danno vaccinale potrebbero essere rivisitati, considerando le interazioni e i sinergismi**
- 6. Rivalutare il principio di precauzione e il consenso informato, cardini della professione medica**
- 7. Poiché il rischio di reazioni avverse gravi non è nullo, non può esservi obbligo vaccinale, eccetto che per situazioni che mettano realmente a repentaglio la salute pubblica e per vaccini che abbiano la capacità di indurre l'immunità di gruppo.**

- - - - -

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

La nuova legislazione, attualmente oggetto delle audizioni, intende superare l'obbligo per 10 vaccini imposto dalla legge 119/2017, limitandolo alle occasioni eventualmente necessarie. Questo obiettivo è importante e va sostenuto coerentemente. Infatti, mentre il principio della vaccinazione come mezzo di prevenzione delle malattie infettive e la corrispondente offerta attiva e gratuita sono indiscutibili, ciò che va attentamente valutato è la maggiore o minore necessità dell'obbligo vaccinale, in relazione alla situazione epidemiologica italiana e alle risultanze dei programmi di vaccino vigilanza.

I dati qui riferiti depongono per un buon funzionamento della prevenzione delle malattie infettive in Italia e per un rischio bassissimo di epidemie in caso di piccole variazioni delle coperture pediatriche quali potrebbero verificarsi con l'abolizione dell'obbligo vaccinale pur in un regime di efficace e convincente raccomandazione, come già attuato nella Regione Veneto per 10 anni. Tali considerazioni non devono diminuire l'importanza dei vaccini o la loro raccomandazione alla popolazione, ma servono a comprendere

quanto **tanti allarmismi siano ingiustificati** e quindi come l'imposizione di un obbligo di vaccinazione per 10 malattie, verso cui non esisteva alcuna emergenza sanitaria, sia stata ingiustificata.

Al centro della problematica non deve essere posto l'obbligo, ma la valutazione del rapporto tra rischi e benefici, che varia da vaccino a vaccino. A puro titolo di esempio, ma particolarmente significativo pur nella sua necessaria semplificazione, è possibile considerare la valutazione che si potrebbe fare a riguardo della **vaccinazione antitetanica**. Come si è visto, l'incidenza del tetano nella fascia di età dell'attuale obbligo vaccinale, è di circa 1 caso ogni 400.000 soggetti non vaccinati (circa 2,5 casi per milione), mentre l'incidenza delle reazioni anafilattiche da 1 a 6 per milione di dosi e la neurite brachiale da 5 a 10 per milione di dosi. E' quindi palese che l'obbligo vaccinale per l'antitetanica, introdotto più di 50 anni fa in tutt'altre condizioni sociali e sanitarie, non ha proprio alcun senso, mentre ha senso la valutazione accurata dei rischi che corre ciascun bambino in base agli altri fattori fisiopatologici individuali, a loro volta collegati allo stile di vita, all'istruzione, al luogo di abitazione, allo sport che pratica, alla necessità di interventi chirurgici o odontoiatrici, ecc.

Ricordiamo che a livello europeo l'Italia partecipa ovviamente alle strategie coordinate di contenimento delle infezioni mediante i piani vaccinali. Gli obiettivi e i metodi di tali piani sono enunciati nell'"*European Vaccine Action plan*" 2015-2020, emanato dalla sezione europea dell'OMS.³² Di particolare interesse è l'obiettivo 2, da cui appare chiaro che la vaccinazione sia considerabile una "richiesta" da parte delle persone. L'indicatore del progresso di tale obiettivo è "*la percentuale di Paesi che hanno sviluppato un piano di comunicazione in caso di una epidemia*", vale a dire la capacità di mettere in atto adeguati programmi di informazione per fronteggiare degli eventuali aumenti di malattie infettive prevenibili col vaccino. Alla fine (anno 2020) ci si pone come obiettivo finale che "*tutti i 53 Paesi abbiano un piano di comunicazione*". Tutto il programma europeo è basato sull'informazione e la responsabilizzazione del cittadino.

Il documento sui vaccini dell'Ordine dei Medici Ch.O. di Bologna e Verona (Commissione Vaccini OMCEO Bologna e Verona 2018) ricorda che "***il consenso informato rappresenta il fondamento della liceità dell'attività sanitaria, il cui fine è quello di promuovere l'autonomia dell'individuo nell'ambito delle decisioni mediche, assumendo il significato d'adesione consapevole all'atto medico proposto. Tale definizione enfatizza il rispetto dell'autonomia decisionale del paziente e il diritto di ciascuno d'autodeterminarsi, in conformità a quanto stabilito all'art. 32 della Costituzione italiana che sancisce che nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge, in sintonia a sua volta con il principio fondamentale dell'inviolabilità della libertà personale (art. 13 Cost.). Gli stessi principi dell'art. 32 della Costituzione sono anche ribaditi nella Legge 180/1978 all'art. 1, comma 1 e 5, confluiti poi nella Legge 833/1978 all'art. 33, comma 1 e 5. L'acquisizione di un valido consenso prima di intraprendere qualunque trattamento sanitario costituisce un obbligo indiscusso, poiché su questo si basa la liceità dell'atto medico nel rispetto dei dettami costituzionali, del Codice di deontologia medica e delle norme contenute nel Codice penale e nel Codice civile.***" Operativamente, lo stesso documento cita una recente revisione sistematica della Cochrane Collaboration (Jacobson Vann et al. 2018) la quale "*evidenzia come, nell'ambito di una chiara e corretta informazione al cittadino, sistemi di chiamata attiva e pro-memoria sulle scadenze vaccinali sono efficaci nell'incrementare la proporzione dei vaccinati in qualsiasi popolazione*

³²http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/255679/WHO_EVAP_UK_v30_WEBx.pdf

target. L'obbligo vaccinale, applicato con strategie diverse sia a livello europeo che mondiale, non costituisce secondo l'OMS il metodo più idoneo per raggiungere gli obiettivi delle coperture vaccinali ritenute necessarie. Solo in casi particolari l'obbligo vaccinale risulta efficace nel prevenire possibili epidemie dovute a bassi tassi di coperture vaccinali."

L'abolizione dell'obbligo vaccinale, sostituendolo con un regime di raccomandazione attiva, rivaluta il consenso informato e, di conseguenza, ricolloca la figura del medico pediatra e dell'igienista nella naturale posizione di consigliere di fiducia del paziente e dei genitori in particolare. In assenza di gravi emergenze pubbliche, la scelta vaccinale sarà fatta a seguito di un percorso di informazioni e consigli, in cui i medici forniscono ai genitori tutti i dati scientifici a loro disposizione per soppesare il rapporto benefici-rischi. Si ridurranno le inutili e dannose tensioni sociali, come quelle verificatesi tra genitori favorevoli e contrari alle vaccinazioni indiscriminate, o con la magistratura per le cause legali a carico di genitori che abbiano scelto di non vaccinare i figli, o all'interno della categoria medica per i procedimenti disciplinari. La valutazione del rapporto tra benefici e rischi, proprio perché implicante un'ampia serie di fattori e suscettibile di variazioni nel corso del tempo e in diverse aree geografiche, non può assolutamente essere costretta in una scelta "tutto o nulla" e men che meno essere condizionata da minacce di cause legali o di radiazioni dall'attività professionale. Essa deve essere fatta nell'ambito del consenso informato in cui i medici si servono delle migliori evidenze scientifiche disponibili, prodotte e diffuse da Enti ed esperti della materia da cui sia dichiarato un eventuale conflitto di interesse.

Alcune note sul disegno di legge 770

I dati epidemiologici qui riportati suggeriscono un primo commento all'attuale versione del progetto della legge 770. All'art. 1 si dice che le finalità della legge sono "assicurare la tutela della salute pubblica attraverso la promozione delle vaccinazioni con lo scopo di raggiungere e mantenere le coperture vaccinali di sicurezza." Ciò è comprensibile e chiaro, ma non è soddisfacente e si presta ad un equivoco. Infatti, deve essere chiaro che le "coperture vaccinali di sicurezza" non possono essere viste come lo "scopo" delle strategie vaccinali, ma come un "MEZZO", anzi uno dei mezzi, per favorire il raggiungimento di una protezione individuale e collettiva. **E' fondamentale che lo scopo degli interventi di profilassi vaccinale sia la salute dei cittadini, che per alcuni vaccini si può raggiungere mediante una sufficiente copertura, ma sempre nell'ambito di un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi del mezzo vaccinale.** Qualche accenno al fatto che la prevenzione non consiste solo nella profilassi vaccinale sarebbe, pertanto, oltremodo utile ed opportuno.

Poiché non tutti i vaccini garantiscono il raggiungimento della "protezione collettiva", il concetto di "copertura vaccinale di sicurezza", che si ritrova nel DDL 770, deve essere sempre legato al diverso tipo di vaccino, in base alle risultanze dei dati epidemiologici. Questo punto dovrebbe essere tenuto presente nel testo della legge 770, precisando, ove necessario che le coperture vaccinali "di sicurezza" si intendono limitatamente a quei vaccini che garantiscono l'immunità di gruppo.

Un altro aspetto tecnico di importanza, da non trascurare e che quindi va almeno menzionato nella legge 770, riguarda **l'aspetto territoriale**. E' ben noto che quando una malattia infettiva è in via di scomparsa (indipendentemente dal fatto che sia stato merito dei vaccini o di altri fattori), la vaccinazione "universale" assume sempre meno significato, mentre i focolai sporadici vanno attivamente, attentamente e tempestivamente controllati soprattutto mediante sistemi diagnostici efficaci, isolamento dei soggetti infetti,

terapie adeguate e vaccinazione “ad anello”. La vaccinazione “ad anello” e la somministrazioni di antibiotici, antivirali o immunoglobuline viene praticata ai soggetti venuti a contatto con il malato e ai contatti secondari che si suppone possano essere infettati. Questa procedura è già prevista su base locale e regionale, soprattutto nei piani di emergenza. Giustamente la legge 770 prevede interventi differenziati anche sul territorio nazionale là dove il rischio di epidemia e lo sviluppo di focolai epidemici fossero maggiormente intensi. Va quindi precisato meglio che l’eventuale piano straordinario deve essere limitato alle zone in cui si è rilevato il pericolo e al tempo ritenuto necessario a raggiungere gli scopi indicati. Il Piano straordinario dovrà definire la durata dell’obbligo e la sua estensione territoriale e dovrà avere come obiettivo il ristabilimento tempestivo del regime di raccomandazione.

Nell’art. 5, dove si prevedono i piani straordinari di intervento, si trova una frase che potrebbe essere fonte di equivoci, perché si prevede che il piano straordinario scatterebbe “*qualora si rilevino significativi scostamenti dagli obiettivi fissati dal PNPV tali da ingenerare il rischio di compromettere l’immunità di gruppo*”. In realtà, come ampiamente illustrato in questo documento, lo scopo della legge non può essere la copertura fine a se stessa, ma la salute pubblica. E comunque **tale rischio va valutato in modo molto accurato, sulla base di evidenze scientifiche consolidate**, e non certo genericamente vincolato alla famosa quota del 95% inopinatamente applicata a tutti i vaccini nella legge 119/2017. Come già ricordato, è noto ad esempio che l’immunità per la pertosse dura comunque pochi anni, che circa il 20% dei cittadini sopra i 20 anni hanno perso l’immunità per la difterite (Monaco et al. 2015) e che metà delle persone sopra il 50 anni non hanno protezione immunitaria per il tetano (Filia et al. 2014). In queste condizioni, dovrebbe già scattare un piano straordinario per combattere la difterite e la pertosse, anche se i casi sono pochi e sotto controllo (pertosse) o vicini allo zero (difterite, tetano). Va anche considerato che malattie come la difterite e la pertosse si curano bene con gli antibiotici per cui l’idea che possano generarsi ampi e pericolosi focolai epidemici è del tutto ipotetica per non dire fuori dalla realtà. Per non parlare del tetano, malattia che oltre ad essere molto rara (quasi inesistente tra i bambini) non è neppure contagiosa. Pertanto, il punto da precisare è che un piano straordinario con relativo obbligo scatterebbe quando si rilevasse un **rischio CONCRETO E ATTUALE per la salute pubblica**, che possa derivare non solo da un generico calo di coperture (che quando è contenuto non è detto che causi il fenomeno epidemico), ma soprattutto da un **rischio epidemico sostanziale e provato dalla comparsa di focolai o da un grave calo delle coperture**, per una o più malattie prevenibili con vaccino. Inoltre, quando si parla di immunità di gruppo bisogna parlare di “specifiche soglie di immunità di gruppo” in quanto le soglie sono diverse per i diversi vaccini o le diverse malattie e inoltre possono essere revisionate in base a nuove evidenze scientifiche. E’ fondamentale superare il concetto del 95% di copertura vaccinale per tutti i vaccini, che è scientificamente insostenibile.

Un altro problema sta nella disponibilità di **vaccini monocomponenti**, che potrebbero incentivare maggiormente le fasce di popolazione “restie” a vaccinarsi, per paura di effetti avversi. La recente aggiunta della componente antivaricella al morbillo-parotite-rosolia, che ha aumentato il rischio di effetti avversi (convulsioni) a 7-10 giorni dall’inoculo (Hambidge et al. 2014, Klein et al. 2010, MacDonald et al. 2014, Schink et al. 2014) è stata oggetto anche di un recente studio critico di Donzelli e Demicheli (Donzelli and Demicheli 2018). La previsione di vaccini monocomponenti era già stata inserita nella legge 119 e deve essere ripresa e inserita nella legge 770 attualmente in discussione.

Altrettanto dicasi per la previsione che i soggetti già immunizzati per via naturale e nella possibilità di certificare **la propria avvenuta immunizzazione** (mediante dichiarazione del medico o analisi sierologica) siano esonerati dall'obbligo vaccinale. La previsione di tale esonero era già stata inserita nella legge 119 e deve essere ripresa e inserita nella legge 770 attualmente in discussione. Sarebbe molto utile che in qualche modo la legge (o il piano vaccinale) disponessero l'effettuazione di analisi sierologiche (almeno a campione) per il monitoraggio della immunizzazione della popolazione come supplemento di informazione rispetto alla semplice segnalazione di malattia.

Per quanto considerato a riguardo della vaccinosorveglianza, nella legge **vanno nominati i sistemi di farmacovigilanza attivi** perché sono quelli più precisi dal punto di vista metodologico e dovrebbero essere adottati in modo sistematico, eventualmente attraverso un adatto campionamento. Nell'attuale formulazione all'art. 4, comma 1 si dice che l'anagrafe vaccinale nazionale contiene anche *“gli eventuali effetti indesiderati, che confluiscono nella rete nazionale di farmacovigilanza di cui al decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 143 del 23 giugno 2015, in attuazione dell'articolo 1, comma 344, della legge 24 dicembre 2012, n. 228.”*. Si ricorda innanzitutto che nel citato decreto (art. 1 comma 2) la *“reazione avversa”* (non *“effetto indesiderato”*) è definita come *“la reazione nociva e non voluta conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale”*. Ma soprattutto, la cosa fondamentale è che in tale decreto la *“segnalazione”* di reazione avversa è basata fundamentalmente sulla segnalazione spontanea, lasciando ad eventuali successivi accordi tra AIFA e le Regioni la facoltà di avviare programmi di farmacovigilanza attiva. Infatti, nell'art. 14, comma 4 si legge: *“Le regioni, singolarmente o di intesa fra loro, collaborano con l'AIFA nell'attività di farmacovigilanza, per la realizzazione del **programma di farmacovigilanza attiva** che sono oggetto di convenzione tra l'AIFA e regioni ai sensi dell'art. 1, comma, 819 della legge 27 dicembre 2006, n. 296 e per fornire elementi di conoscenza e valutazione ad integrazione dei dati che pervengono all'AIFA.”* Alla luce dei citati rapporti AIFA e delle ricerche della Regione Puglia, oggi diviene indispensabile che tale previsione di farmacovigilanza attiva sia prevista di norma, facendo riferimento esplicito, per chiarezza, non solo al *decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 143 del 23 giugno 2015* ma anche all'art. 1, comma, 819 della legge 27 dicembre 2006, n. 296. Al fine che i piani nazionali di profilassi vaccinale includano questo indirizzo, è opportuno che sia menzionato in un articolo della legge 770 come sopra suggerito.

La raccomandazione attiva va sempre presentata in modo positivo e non come una lotta ad alcuni cittadini. Il testo dell'art. 1 al comma (b) fa trasparire una visione sbagliata del problema quando parla di **“interventi prioritari nella lotta contro la riluttanza nei confronti dei vaccini”**. Trattasi di concetto fuorviante, perché qui sembra che il sistema debba fare una *“lotta”* contro un genitore (o un medico) che ha dei dubbi, dubbi che alla luce degli stessi dati AIFA si sa bene che possono essere legittimi. La *“lotta”*, se di lotta si tratta, non va fatta contro i genitori *“esitanti”*, ma contro le malattie infettive! Solo la fiducia della popolazione nelle raccomandazioni dei medici e delle autorità sanitarie può garantire un buon funzionamento del sistema sanitario *“a regime”*, mentre la attuale situazione ha indubbiamente determinato una crisi del concetto di consenso informato e quindi del rapporto tra medici e pazienti.

Il comma 4 dell'articolo 5 prevede di “*subordinare, in modo temporaneo, su base nazionale, regionale o locale, in relazione ai dati contenuti nell'Anagrafe vaccinale nazionale, la frequenza delle istituzioni scolastiche del sistema nazionale di istruzione, delle scuole private non paritarie, dei servizi educativi per l'infanzia e dei centri di formazione professionale regionale all'avvenuta somministrazione di una o più vaccinazioni*”;. Questo è il punto più criticabile, sia perché non vi è alcuna prova che un provvedimento del genere blocchi i contagi di malattie la cui incidenza è spesso superiore o pari in soggetti adulti, sia perché una buona scuola costituisce un cardine della formazione degli insegnanti e delle famiglie per la prevenzione delle malattie infettive e persino per una “diagnosi” precoce delle stesse. **Vietare l'accesso alla scuola ai bambini sani non vaccinati (che non costituiscono alcun pericolo per i vaccinati) potrebbe costituire un danno alla loro dignità umana, alla formazione civica e persino corporea**, privandoli di una molteplicità di informazioni importanti relative anche ai vari mezzi di prevenzione delle infezioni. In tal modo si otterrebbe paradossalmente un danno per la collettività. Pertanto, questa previsione di legge va tolta, lasciando al suo posto il resto dell'articolo là dove si prevede una particolare attenzione ai soggetti immunodepressi.

Infine, una doverosa nota sulla ricerca scientifica. Sarebbe importante che le autorità sanitarie centrali promuovessero ricerche pubbliche e indipendenti sulle conseguenze a lungo termine della vaccinazione e sulla formulazione di vaccini sempre meno dotati di possibilità di sviluppare reazioni negative, come ad esempio adiuvanti diversi dall'alluminio. Per questo, nel nuovo DDL sui vaccini andrebbe prevista la promozione della ricerca su strategie vaccinali e vaccini sempre più sicuri, su vaccini monocomponenti, su farmaci antivirali e su immunoglobuline specifiche, cosa quest'ultima che è fondamentale per affrontare eventuali emergenze, proprio quelle per cui è previsto l'intervento nella legge 770 e nei programmi vaccinali europei³³. Onde approfondire le problematiche sulla sicurezza, soprattutto quelle relative alle malattie croniche e/o ad effetti aspecifici dei vaccini, si suggerisce di menzionare nella legge 770 la possibilità che le Regioni promuovano ricerche epidemiologiche su coorti di soggetti vaccinati e non vaccinati, da seguire nel corso della vita per rilevare l'incidenza di patologie correlate al vaccino o di tipo aspecifico.

Sintesi per punti sulla legislazione vaccinale

In sintesi, i punti delle leggi in discussione, che qui sono stati segnalati come suscettibili di modifiche e integrazioni sono i seguenti:

1. Le malattie infettive coperte da vaccino, a parte l'influenza, hanno una **bassa incidenza in Italia** e non vi sono prove che piccole variazioni delle coperture vaccinali abbiano determinato variazioni della loro epidemiologia; pertanto non vi sono segnali che l'**abolizione dell'obbligo vaccinale** imposto dalla legge 119/2017, sostituendolo con una **strategia basata sulla raccomandazione**, possa comportare problemi di salute pubblica.
2. Un eventuale obbligo vaccinale andrebbe imposto temporaneamente in rapporto alle soglie di immunità gregge **specifiche** e all'efficacia dei vaccini, nonché al rischio epidemiologico reale per ciascuna malattia infettiva, valutato secondo indicatori obiettivi e validi.

³³http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/255679/WHO_EVAP_UK_v30_WEBx.pdf

3. Va precisato che l'eventuale piano straordinario può essere limitato, in casi particolari di fenomeni a focolaio, alle **zone del territorio** in cui si è rilevato il pericolo e al tempo ritenuto necessario a raggiungere gli scopi indicati.
4. Per ragioni scientifiche e giuridiche (art. 3 Costituzione) l'eventuale obbligo vaccinale nei casi straordinari previsti dalla legge andrebbe imposto a **tutti i soggetti suscettibili** (salvo gli esonerati) e non solo ai soggetti in età scolare. In ogni caso, l'obbligo vaccinale non dovrebbe comportare esclusione da scuola per bambini e giovani eventualmente inadempienti.
5. Per un'efficace valutazione del rapporto tra benefici e rischi, è necessario prevedere la realizzazione di programmi di **farmacovigilanza attiva**, per convenzione tra l'AIFA e Regioni, in attuazione dell'articolo dell'art. 1, comma, 819 della l.27/12/2006, n. 296.
6. Prevedere **test sierologici** (anche a fini statistici di anagrafe nazionale) ed eventuale esonero dei soggetti già immuni (già presente nella 119/17)
7. Prevedere la disponibilità di **vaccini monocomponenti** (già nella legge 119/17) e di **antitossine (immunoglobuline)** specifiche per eventuali urgenze o emergenze delle varie malattie

BIBLIOGRAFIA

- Allen, U. D. Management of infections in the immunocompromised child: General principles. *LymphoSign Journal* 3, 87-98. 2016.
- Augusto, G. F., D. Cruz, A. Silva, N. Pereira, B. Aguiar, A. Leca, E. Serrada, P. Valente, T. Fernandes, F. Guerra, P. Palminha, E. Vinagre, S. Lopo, R. Cordeiro, E. Saez-Lopez, M. Neto, P. J. Nogueira, and G. Freitas. 2018. Challenging measles case definition: three measles outbreaks in three Health Regions of Portugal, February to April 2018. *Euro. Surveill* 23.
- Authier, F. J., P. Cherin, A. Creange, B. Bonnotte, X. Ferrer, A. Abdelmoumni, D. Ranoux, J. Pelletier, D. Figarella-Branger, B. Granel, T. Maisonobe, M. Coquet, J. D. Degos, and R. K. Gherardi. 2001. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain* 124:974-983.
- Autori Vari. Sorveglianza degli eventi avversi a vaccino in Puglia 2013-2017. *Puglia-OER* 20[3], 1-38. 2018.
- Barbaud, A., A. Deschildre, J. Waton, N. Raison-Peyron, and P. Trechot. 2013. Hypersensitivity and vaccines: an update. *Eur. J Dermatol.* 23:135-141.
- Bellavite, P. 2017. Vaccini sì, obblighi no. Edizioni Libreria Cortina, Verona.
- Bellavite, P. Factors that influenced the historical trends of tetanus and diphtheria. *Vaccine* 36[37], 5506. 2018.
- Bellavite, P. La complessità in immunologia, dalla molecola al gregge (Complexity in immunology, from molecule to herd). *PNEI Review* 1/2018, 18-40. 2018.
- Bellavite, P. and C. Cerioni. Incidenza del morbillo nel 2017 e coperture vaccinali: previsioni rispettate? ResearchGate. 1-29. 2018. DOI: 10.13140/RG.2.2.34829.44002
https://www.researchgate.net/publication/324360425_Incidenza_del_morbillo_nel_2017_e_coperture_vaccinali_previsioni_rispettate
- Bilic, E., E. Bilic, M. Zagar, D. Cerimagic, and D. Vranjes. 2013. Complex regional pain syndrome type I after diphtheria-tetanus (Di-Te) vaccination. *Coll. Antropol.* 37:1015-1018.
- Bolotin, S., E. T. Harvill, and N. S. Crowcroft. 2015. 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:ftv057.
- Bonnefont-Rousselot, D., C. Chantalat-Auger, A. Teixeira, M. C. Jaudon, S. Pelletier, and P. Cherin. 2004. Blood oxidative stress status in patients with macrophagic myofasciitis. *Biomed. Pharmacother.* 58:516-519.
- Breakwell, L., P. Kelso, C. Finley, S. Schoenfeld, B. Goode, L. K. Misegades, S. W. Martin, and A. M. Acosta. 2016. Pertussis Vaccine Effectiveness in the Setting of Pertactin-Deficient Pertussis. *Pediatrics* 137.
- Burdin, N., L. K. Handy, and S. A. Plotkin. 2017. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? The Problem of Waning Effectiveness of Pertussis Vaccines. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*
- Commissione Vaccini OMCEO Bologna e Verona. Alcune considerazioni e proposte sulle vaccinazioni. <http://www.odmbologna.it/ViewPost/Index/3895>. 2018. Bologna, OMCEO Bologna.
- Crepeaux, G., 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. 2017. Non-linear dose-response of aluminium hydroxide adjuvant particles: Selective low dose neurotoxicity. *Toxicology* 375:48-57.

- Cruz-Tapias, P., M. Blank, J. M. Anaya, and Y. Shoenfeld. 2012. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 24:389-393.
- De Giovanni, E. and L. Mariani. Memoria nel giudizio di legittimità costituzionale promosso dalla Regione Veneto. LM-EDG28205/17. 2017. Roma, Avvocatura Generale dello Stato.
- de la Fuente, I. G., N. Wagner, C. A. Siegrist, and K. M. Posfay-Barbe. 2013. Tetanus immunity as a surrogate for past diphtheria-tetanus-pertussis immunization in migrant children. *Pediatr. Infect. Dis. J* 32:274-277.
- De, M. M., E. Chiappini, and L. Galli. 2013. Vaccines and autoimmunity. *Int J Immunopathol. Pharmacol* 26:283-290.
- Demicheli, V. Piano nazionale vaccini, cura di trasparenza contro la «teoria del complotto». *Il Sole 24ore Sanità* 27 ottobre 2015. 2015.
- Demicheli, V., A. Rivetti, M. G. Debalini, and P. C. Di. 2012. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD004407.
- Donzelli, A., P. Bellavite, and V. Demicheli. Epidemiologia della pertosse e strategie di prevenzione: problemi e prospettive (Epidemiology of pertussis and prevention strategies: problems and perspectives). *Epidemiol. Prev.* 43[1], (in press). 2019.
- Donzelli, A. and V. Demicheli. 2018. Vaccinazione antivaricella: argomenti scientifici per possibili strategie diverse dalle attuali. *Epidemiol. Prev.* 42:1001-1006.
- Donzelli, A. and P. Duca. More than 70,000 deaths prevented by vaccination against three diseases in about 75 years? The estimation seems exaggerated. *Vaccine* 36[37], 5507. 2018.
- Edwards, K. M. and G. A. Berbers. 2014. Immune responses to pertussis vaccines and disease. *J Infect. Dis.* 209 Suppl 1:S10-S15.
- Exley, C., L. Swarbrick, R. K. Gherardi, and F. J. Authier. 2009. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 72:135-139.
- Filia, A., A. Bella, H. C. von, A. Pinto, G. Alfarone, S. Declich, and M. C. Rota. 2014. Tetanus in Italy 2001-2010: a continuing threat in older adults. *Vaccine* 32:639-644.
- Gentili, G., R. D'Amelio, M. Wirz, P. M. Matricardi, R. Nisini, C. Collotti, P. Pasquini, and T. Stroffolini. 1993. Prevalence of hyperimmunization against tetanus in Italians born after the introduction of mandatory vaccination of children with tetanus toxoid in 1968. *Infection* 21:80-82.
- Gherardi, R. K., J. Aouizerate, J. Cadusseau, S. Yara, and F. J. Authier. 2016. Aluminum adjuvants of vaccines injected into the muscle: Normal fate, pathology and associated disease. *Morphologie.* 100:85-94.
- Gherardi, R. K. and F. J. Authier. 2012. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus* 21:184-189.
- Gherardi, R. K., M. Coquet, P. Cherin, L. Belec, P. Moretto, P. A. Dreyfus, J. F. Pellissier, P. Chariot, and F. J. Authier. 2001. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 124:1821-1831.
- Gruis, K. L., J. W. Teener, and M. Blaivas. 2006. Pediatric macrophagic myofasciitis associated with motor delay. *Clin. Neuropathol.* 25:172-179.
- Gu, X. X., 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. 2017. Waning Immunity and Microbial Vaccines - Workshop of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Clin. Vaccine Immunol.*
- Hambidge, S. J., 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. 2014. Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures. *Pediatrics* 133:e1492-e1499.
- Hegerle, N. and N. Guiso. 2014. Bordetella pertussis and pertactin-deficient clinical isolates: lessons for pertussis vaccines. *Expert. Rev. Vaccines* 13:1135-1146.
- Hellwig, S. M., A. B. van Spriel, J. F. Schellekens, F. R. Mooi, and J. G. van de Winkel. 2001. Immunoglobulin A-mediated protection against Bordetella pertussis infection. *Infect. Immun.* 69:4846-4850.
- Israeli, E., N. Agmon-Levin, M. Blank, J. Chapman, and Y. Shoenfeld. 2012. Guillain-Barre syndrome--a classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 42:121-130.
- Istituto Superiore di Sanità. Stima del numero di bambini suscettibili al morbillo in relazione al calo delle coperture vaccinali. Documento tecnico. 2016. Roma, ISS.
- Jacobson Vann, J. C., R. M. Jacobson, T. Coyne-Beasley, J. K. Asafu-Adjei, and P. G. Szilagyi. 2018. Patient reminder and recall interventions to improve immunization rates. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 1:CD003941.
- Kanduc, D. and Y. Shoenfeld. 2016. From HBV to HPV: Designing vaccines for extensive and intensive vaccination campaigns worldwide. *Autoimmun. Rev.* 15:1054-1061.
- Kilgore, P. E., A. M. Salim, M. J. Zervos, and H. J. Schmitt. 2016. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin. Microbiol. Rev.* 29:449-486.
- Klein, N. P., B. Fireman, W. K. Yih, E. Lewis, M. Kulldorff, P. Ray, R. Baxter, S. Hambidge, J. Nordin, A. Naleway, E. A. Belongia, T. Lieu, J. Baggs, and E. Weintraub. 2010. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics* 126:e1-e8.
- Krewski, D., R. A. Yokel, E. Nieboer, D. Borchelt, J. Cohen, J. Harry, S. Kacew, J. Lindsay, A. M. Mahfouz, and V. Rondeau. 2007. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol. Environ. Health B Crit Rev.* 10 Suppl 1:1-269.

- Lauren, C. T., D. V. Belsito, K. D. Morel, and P. LaRussa. 2016. Case Report of Subcutaneous Nodules and Sterile Abscesses Due to Delayed Type Hypersensitivity to Aluminum-Containing Vaccines. *Pediatrics* 138.
- Lee, M. S., D. J. Nokes, H. M. Hsu, and C. F. Lu. 2000. Protective titres of measles neutralising antibody. *J Med Virol.* 62:511-517.
- Leslie, D. L., R. A. Kobre, B. J. Richmand, G. S. Aktan, and J. F. Leckman. 2017. Temporal Association of Certain Neuropsychiatric Disorders Following Vaccination of Children and Adolescents: A Pilot Case-Control Study. *Front Psychiatry* 8:3.
- Lin, Y., X. Wang, X. Huang, J. Zhang, N. Xia, and Q. Zhao. 2017. Calcium phosphate nanoparticles as a new generation vaccine adjuvant. *Expert. Rev. Vaccines* 16:895-906.
- MacDonald, S. E., D. C. Dover, K. A. Simmonds, and L. W. Svenson. 2014. Risk of febrile seizures after first dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a population-based cohort study. *CMAJ.* 186:824-829.
- Maya, S., T. Prakash, K. D. Madhu, and D. Goli. 2016. Multifaceted effects of aluminium in neurodegenerative diseases: A review. *Biomed. Pharmacother.* 83:746-754.
- Mold, M., E. Shardlow, and C. Exley. 2016. Insight into the cellular fate and toxicity of aluminium adjuvants used in clinically approved human vaccinations. *Sci Rep.* 6:31578.
- Monaco, M., F. Mancini, A. Ciervo, M. Pataracchia, C. vonHunolstein, G. Errico, S. Iannazzo, and A. Pantosti. La differite è ancora una malattia da sorvegliare? *Not.Ist.Super.Sanità* 28[3], 3-8. 2015.
- Muller, H. D., F. K. Landeghem, P. F. Schmidt, C. Sommer, and H. H. Goebel. 2009. Macrophagic myofasciitis plus (distinct types of muscular dystrophy). *Neuropediatrics* 40:174-178.
- Nilsson, L., K. Brockow, J. Alm, V. Cardona, J. C. Caubet, E. Gomes, M. C. Jenmalm, S. Lau, E. Netterlid, J. Schwarze, A. Sheikh, J. Storsaeter, C. Skevaki, I. Terreehorst, and G. Zanoni. 2017. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr. Allergy Immunol.* 28:628-640.
- Oldstone, M. B. and H. Rosen. 2014. Cytokine storm plays a direct role in the morbidity and mortality from influenza virus infection and is chemically treatable with a single sphingosine-1-phosphate agonist molecule. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 378:129-147.
- Passeri, E., C. Villa, M. Couette, E. Itti, P. Brugieres, P. Cesaro, R. K. Gherardi, A. C. Bachoud-Levi, and F. J. Authier. 2011. Long-term follow-up of cognitive dysfunction in patients with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis (MMF). *J Inorg. Biochem.* 105:1457-1463.
- Pellegrino, P., E. Clementi, and S. Radice. 2015. On vaccine's adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives. *Autoimmun. Rev.* 14:880-888.
- Pellegrino, P., V. Perrone, M. Pozzi, C. Carnovale, C. Perrotta, E. Clementi, and S. Radice. 2015. The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems. *Immunol. Res* 61:90-96.
- Pezzotti, P., S. Bellino, F. Prestinaci, S. Iacchini, F. Lucaroni, L. Camoni, M. M. Barbieri, W. Ricciardi, P. Stefanelli, and G. Rezza. 2018. The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900-2015. *Vaccine* 36:1435-1443.
- Ragunathan-Thangarajah, N., B. C. Le, P. Boutouyrie, G. Bassez, R. K. Gherardi, S. Laurent, and F. J. Authier. 2013. Distinctive clinical features in arthro-myalgic patients with and without aluminum hydroxyde-induced macrophagic myofasciitis: an exploratory study. *J Inorg. Biochem.* 128:262-266.
- Rigolet, M., J. Aouizerate, M. Couette, N. Ragunathan-Thangarajah, M. Aoun-Sebaiti, R. K. Gherardi, J. Cadusseau, and F. J. Authier. 2014. Clinical features in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis. *Front Neurol.* 5:230.
- Rinaldi, M., C. Perricone, O. D. Ortega-Hernandez, R. Perricone, and Y. Shoenfeld. 2014. Immune thrombocytopenic purpura: an autoimmune cross-link between infections and vaccines. *Lupus* 23:554-567.
- Santiago, T., O. Rebelo, L. Negrao, and A. Matos. 2015. Macrophagic myofasciitis and vaccination: consequence or coincidence? *Rheumatol. Int* 35:189-192.
- Schink, T., J. Holstiege, F. Kowalzik, F. Zepp, and E. Garbe. 2014. Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination. *Vaccine* 32:645-650.
- Shaw, C. A., D. Li, and L. Tomljenovic. 2014. Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? *Immunotherapy.* 6:1055-1071.
- Shaw, C. A., Y. Li, and L. Tomljenovic. 2013. Administration of aluminium to neonatal mice in vaccine-relevant amounts is associated with adverse long term neurological outcomes. *J Inorg. Biochem.* 128:237-244.
- Shaw, C. A., S. Seneff, S. D. Kette, L. Tomljenovic, J. W. Oller, Jr., and R. M. Davidson. 2014. Aluminum-induced entropy in biological systems: implications for neurological disease. *J Toxicol.* 2014:491316.
- Smith, J. A. 1994. Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword. *J. Leukocyte Biol.* 56:672-686.
- Sonoda, S. and T. Nakayama. 2001. Detection of measles virus genome in lymphocytes from asymptomatic healthy children. *J Med Virol.* 65:381-387.
- Toussiro, E. and M. Bereau. 2015. Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 14:94-98.
- Valsecchi, M. and S. Cinquetti. Copertura vaccinale in Veneto: la corretta lettura dei dati. *Epidemiol.Prev.* 42[3-4], 196-197. 2018.
- Van Der Gucht, A., S. M. Aoun, E. Itti, J. Aouizerate, E. Evangelista, J. Chalaye, R. K. Gherardi, N. Ragunathan-Thangarajah, A. C. Bachoud-Levi, and F. J. Authier. 2015. Neuropsychological Correlates of Brain Perfusion SPECT in Patients with Macrophagic Myofasciitis. *PLoS. ONE.* 10:e0128353.

- Vardas, E. and S. Kreis. 1999. Isolation of measles virus from a naturally-immune, asymptotically re-infected individual. *J Clin. Virol.* 13:173-179.
- Vygen, S., A. Fischer, L. Meurice, N. Mouchetrou, I. M. Gregoris, B. Ndiaye, A. Ghenassia, I. Poujol, J. P. Stahl, D. Antona, S. Y. Le, D. Levy-Bruhl, and P. Rolland. 2016. Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013. *Euro. Surveill* 21:30156.
- Wang, B., X. Shao, D. Wang, D. Xu, and J. A. Zhang. 2017. Vaccinations and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev.* 16:756-765.
- Warfel, J. M. and K. M. Edwards. 2015. Pertussis vaccines and the challenge of inducing durable immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 35:48-54.
- Watad, A., M. Quaresma, S. Brown, J. W. Cohen Tervaert, I. Rodriguez-Pint, R. Cervera, C. Perricone, and Y. Shoenfeld. 2017. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) - An update. *Lupus*961203316686406.
- Willhite, C. C., N. A. Karyakina, R. A. Yokel, N. Yenugadhathi, T. M. Wisniewski, I. M. Arnold, F. Momoli, and D. Krewski. 2014. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev. Toxicol.* 44 Suppl 4:1-80.
- Yu, A. M., S. Ito, T. Leibson, S. Lavi, L. W. Fu, M. Weinstein, and S. M. Skotnicki. 2018. Pediatric Wells syndrome (eosinophilic cellulitis) after vaccination: A case report and review of the literature. *Pediatr. Dermatol.* 35:e262-e264.
- Zafack, J. G., S. G. De, M. Kiely, M. C. Garipey, I. Rouleau, and K. A. Top. 2017. Risk of Recurrence of Adverse Events Following Immunization: A Systematic Review. *Pediatrics* 140.

Breve CV di Paolo Bellavite

Il prof. Paolo Bellavite si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Trieste nel 1976 con 110 e lode. Specializzato in Ematologia Clinica e di Laboratorio, ha conseguito il master in Biotecnologie presso l'Università di Cranfield (UK) e il diploma di perfezionamento in Statistica sanitaria ed epidemiologia. Dall'a.a. 1984/85 al 2016/17 ha svolto ricerca di base e insegnato Patologia Generale presso l'Università di Verona. Attualmente continua la collaborazione con l'Università di Verona in progetti di ricerca col titolo di Teaching Assistant ed insegna Patologia Generale presso l'Università di Ngozi (Burundi) a titolo volontario nell'ambito di progetti di cooperazione. I principali filoni di studio hanno riguardato gli aspetti molecolari e cellulari dell'infiammazione e la messa a punto di metodi di laboratorio utilizzati in clinica; ha svolto ricerche sulla fisiopatologia dei leucociti e delle piastrine e sulle patologie da radicali liberi. Si è occupato delle basi scientifiche dell'omeopatia, di storia della medicina ed epistemologia. E' autore di oltre 250 pubblicazioni *in extenso*, di cui oltre 150 recensite dalla banca-dati del NIH Pubmed-Medline e di vari libri tra cui "Omeostasi, Complessità e Caos" (Franco Angeli, Milano 1995), "The Emerging Science of Homeopathy" (North Atlantic Books, Berkeley, California 2002), "La Complessità in Medicina" (Tecniche Nuove, Milano 2009). Ha curato i volumi "Le Medicine Complementari" (UTET-Periodici Scientifici, Torino 2000), "Il Simile in Medicina" (di L.J. Boyd, Edizioni Libreria Cortina, Verona 2001), "Il Dolore e la Medicina, alla Ricerca di Senso e di Cure" (Società Editrice Fiorentina, Firenze 2005). Al 15 giugno 2018 i suoi lavori sono stati citati 6483 volte nella letteratura scientifica (Indice H di Hirsch = 46 in Google Scholar).

Conflitto di interesse

Paolo Bellavite dichiara di essere libero da qualsivoglia conflitto di interesse nella materia trattata.

Verona 15 gennaio 2019

