

Incidenza del morbillo nel 2017 e coperture vaccinali: previsioni rispettate?

Paolo Bellavite,¹ Claudio Cerioni²

1 Medico chirurgo, Dipartimento di Medicina, Sezione di Patologia Generale, Università di Verona. Strada Le Grazie 8, 37134 Verona. Email: paolo.bellavite@univr.it

2 Biologo, Informatica e Computer Srl, Via San Giorgio 13 Urbania, Pesaro Urbino.

Nota per il lettore

Questo articolo è stato sottoposto due volte ad una rivista di epidemiologia. La seconda edizione ha tenuto conto della maggior parte delle critiche fatte alla prima, ma ugualmente il lavoro è stato respinto, con le motivazioni qui riportate alla fine del testo.

Poché gli autori restano convinti della sostanziale validità del lavoro e dell'utilità per gli studiosi eventualmente interessati a conoscerlo, hanno deciso di pubblicarlo sul sito dei ricercatori "Researchgate" come "Tesi" in manoscritto.

Per la massima chiarezza e correttezza editoriale, abbiamo ritenuto giusto riportare (in calce, dopo la bibliografia) le critiche ad esso fatte dai revisori, per punti, con le nostre repliche. In tal modo ogni argomento è portato alla luce e chi vuole è in grado di farsi un'opinione completa.

Note for the reader

This text was rejected by an Italian Epidemiology Journal and presented here as Thesis paper. At the end, the discussion of the reviewer's notes (in Italian)

Riassunto

Questo lavoro ha l'obiettivo di analizzare i dati epidemiologici del morbillo, con particolare riferimento all'epidemia del 2017 in Italia. Sulla base dei dati disponibili viene calcolata la copertura vaccinale per fasce di età, l'effettività del vaccino anti-morbillo e le soglie di effetto gregge. I dati forniti

dall'Istituto Superiore di Sanità mostrano che le coperture vaccinali della fascia di età 1-5 anni si sono mantenute tra il 90% e l'85% negli ultimi 20 anni. Ciò ha consentito un progressivo aumento di soggetti vaccinati nella popolazione giovanile, ma permane un significativo aumento di suscettibili, che è stato considerato responsabile del mantenimento della malattia in forma endemica, interrotta da picchi di 3000-5000 casi per anno ad intervalli irregolari. L'osservazione delle incidenze in diverse regioni indica che gli outbreak non correlano con la percentuale dei suscettibili e suggerisce l'esistenza di altri fattori che incidono sulla diffusione del virus o la sua patogenicità. Utilizzando i dati del 2017 per la fascia di età tra 1 e 39 anni, l'effettività del vaccino è stata leggermente inferiore all'80%. Poiché la soglia critica di immunità di gregge per il morbillo è circa il 95%, un'effettività dell'80% non consentirebbe di prevedere che l'eradicazione del morbillo possa realizzarsi solo mediante copertura vaccinale della sola fascia pediatrica.

Cosa si sapeva già

Il morbillo è una malattia molto contagiosa per la quale si stima che la soglia critica di immunità di gregge scatta sopra il 95% di soggetti immunizzati. La sua eliminazione è un obiettivo ideale finora non raggiunto.

Cosa si aggiunge di nuovo

L'epidemia del morbillo 2017 ha interessato, come numero assoluto di casi, persone di età superiore a quella delle fasce pediatriche. L'effettività del vaccino, escludendo dal calcolo i soggetti di età < 1 anno (non vaccinabili) e > 39 anni (molti immuni per aver contratto il morbillo da piccoli) è circa dell'80%. Non si è trovata correlazione tra l'incidenza nelle diverse Regioni e la percentuale di bambini suscettibili nella fascia di età di 2-9 anni. Ciò lascia prevedere che sarà difficile raggiungere l'auspicato stato di "morbillo-free" mediante le attuali strategie vaccinali.

Parole chiave

Morbillo, effettività del vaccino, coperture vaccinali, effetto gregge.

Incidence of measles in 2017 and vaccination coverage: respected forecasts?

Abstract

The aim of this paper is to analyse the trend of measles infection and specifically the 2017 epidemic in Italy. Based on available epidemiologic and demographic data the following were calculated: vaccination coverage for each age-group, effectiveness of the anti-measles vaccine and the threshold of the herd immunity effect. The data provided by the Istituto Superiore di Sanità show that the vaccination coverage of the age group 1-5 years has remained between 90% and 85% in the last 20 years. This has allowed a progressive increase of vaccinated subjects in the juvenile population, but there remains a significant increase in susceptibility, which has been considered as responsible for the maintenance of the disease in an endemic way, interrupted by peaks of 3000-5000 cases per year at irregular intervals. The different regional incidences do not correlate with the percentage of susceptible children and there are other factors that must be better identified. Using the data for 2017 for the age group 1 to 39 years, the effectiveness of the vaccine was slightly less than 80%. Since the critical threshold of measles herd immunity is about 95%, an effectiveness of 80% would not allow to anticipate that the eradication of measles can be achieved through paediatric coverage only.

What is already known

Measles is a highly contagious disease whose estimated critical threshold of herd immunity is above 95% of immunized subjects. Its elimination is an ideal goal so far not achieved.

What is new

The 2017 measles epidemic affected, as absolute number of cases, those who were not in the paediatric age group. The effectiveness of the vaccine, excluding those < 1 year of age (not vaccinable)

and those > 39 years of age (many of which were immunized because they had contracted measles in their youth) is 80%. There was no correlation between incidence in different regions and percentage of susceptible children in the 2-9 age group. This implies that it will be difficult to reach the desired “measles-free” state using the present immunization strategies.

Key words

Measles, vaccine effectiveness, vaccine coverage, herd effect.

Introduzione

Il morbillo è una malattia importante per molti motivi, non ultimo dei quali il fatto che viene considerato come un “indice” della validità delle politiche vaccinali, anche a livello internazionale. Ad esempio il CDC afferma che “Measles immunization is emphasized because it is widely recognized as a proxy indicator for overall immunization against Vaccine Preventable Diseases.”^[1] Lo stesso CDC poneva come obiettivo per gli anni seguenti al 2014 una copertura del 90% con almeno una dose di vaccino. A conferma dell’importanza di questa malattia, il recente piano nazionale di prevenzione vaccinale, varato il 19 gennaio 2017, pone come obiettivo n. 2 “Raggiungere lo stato morbillo-free e rosolia-free”.^[2] La condizione perché tale obiettivo si possa dire raggiunto è ovviamente non avere casi o comunque che l’incidenza rimanga sotto a 1 caso per 100.000 abitanti. Tuttavia, proprio quest’anno si è verificato un aumento “anomalo” di casi, che ha avuto gli onori della cronaca per mesi, fino a rappresentare uno dei principali motivi che hanno giustificato l’adozione di “misure urgenti”, culminate a fine maggio nel decreto “Lorenzin” ed a fine luglio nella conversione in legge 119/2017. Anche se la prevalenza dell’infezione da MeV di tipo selvatico è diminuita del 90% in Europa da quando sono in atto programmi di vaccinazione, il morbillo non è ancora eliminato ed è persino riemerso con recidive di epidemie nei paesi sviluppati. Nonostante nel 2001 l’OMS abbia proclamato l’obiettivo di eradicare il morbillo, la malattia non è scomparsa, neppure in nazioni con copertura del 95%, dove comunque si è assistito a qualche “outbreak” (ricomparsa, di piccoli focolai).^[3]

Secondo l’Epicentro dell’ISS, nel 2016, 33 dei 53 Paesi membri della Regione europea dell’Oms (62%) avrebbero raggiunto la situazione di “eliminazione” del morbillo (definita come interruzione della trasmissione endemica del morbillo per almeno 36 mesi). Tali dati sembrerebbero in qualche modo

confortanti, se non fosse che, a causa della tipica ricorrenza della malattia, anche un intervallo di tre anni non garantisce certo l'eliminazione definitiva. In 7 Paesi la trasmissione endemica del morbillo è stata interrotta per almeno 24 mesi, e in due Paesi per 12 mesi. In nove Paesi, inclusa l'Italia, il morbillo rimane endemico e non sono chiari tutti i fattori che determinano la diversa distribuzione geografica in Europa, né all'interno delle varie Regioni d'Italia. Data l'alta contagiosità della malattia, il raggiungimento dell'immunità di gregge nel morbillo era stata stimata da Fine tra l'83% e il 94% di soggetti immunizzati,^[4] ma il fatto che il morbillo non sia stato ancora eradicato fa ritenere che le coperture vaccinali ottimali dovrebbero essere almeno del 95%.^[3, 5] Questa situazione di incertezza, accompagnata da un leggero calo delle coperture, spinge sempre le autorità sanitarie a raccomandare un aumento di coperture vaccinali nella fascia pediatrica, fino a proporre l'obbligo come "ultima ratio" per superare l'esitazione vaccinale di molte famiglie e raggiungere il fatidico 95%. Tale strategia di vaccinazione di massa è stata presentata come inevitabile, ma il suo successo potrebbe riscontrare difficoltà per tre ordini di fattori: la permanenza di un notevole numero di suscettibili, errori di valutazione dell'infettività del virus e quindi del reproductive number, efficacia del vaccino inferiore alle previsioni. Va rammentato come vari autori^[6,7] per calcolare la soglia critica dell'effetto gregge introducono il fattore legato all'effettività del vaccino "sul campo": se la vaccinazione protegge solo una proporzione "E" tra quelli vaccinati, allora il livello critico di vaccinazione (V_c) deve essere:

$$V_c = (1 - 1 / R_0) / E$$

dove E rappresenta in pratica l'effettività del vaccino. E' del tutto evidente che nel caso del morbillo, se si ipotizzasse $E=1$, dato un reproductive number pari a 20, allora la frazione da vaccinare è banalmente uguale al 95%. Quando $E < 1$, tuttavia, per ottenere lo stesso risultato è evidente che occorra accrescere la frazione di popolazione vaccinata. In questo contesto assume particolare interesse la valutazione dell'effettività del vaccino nell'ultimo outbreak del morbillo in Italia nel 2017.

Nell'ottobre 2016 l'ISS ha pubblicato un documento relativo all'aumento dei suscettibili nella fascia d'età 2-9 anni.^[8] Tale documento è poi diventato oggetto di una lettera aperta del Presidente Ricciardi (ISS) al Procuratore della Repubblica Pignatone ed è stato ripreso da vari media. Lo studio si è basato sui dati di copertura vaccinale a 24 mesi di età (1 dose) dal 2008 al 2015, dai quali è stato possibile calcolare il numero di suscettibili al morbillo nella fascia di età 2-9 anni. I risultati dicono che il 15,3% della fascia d'età 2-9 anni è suscettibile al morbillo e l'ISS sostiene che tra i nuovi nati dal 2008 al 2015 si sarebbe avuto "un accumulo di bambini suscettibili al morbillo nell'intero periodo pari a circa 670.000

bambini di età compresa fra 2 e 9 anni”. Inoltre si fa presente che “l’accumulo di suscettibili aumenta il rischio di epidemie sul territorio nazionale, soprattutto nelle regioni che per più tempo hanno avuto livelli di copertura vaccinale bassi.” L’outbreak del 2017 è quindi un interessante “banco di prova” per tale previsione.

L’importanza di comprendere l’epidemiologia del morbillo è legata anche a quanto previsto proprio dalla legge 119/17, che prevede che tra tre anni sarà valutato il risultato della campagna di vaccinazioni obbligatorie, proprio per ciò che concerne il vaccino MPRV. Chiaramente, se il morbillo è endemico con dei picchi simil-epidemici (“outbreaks” comparenti ad annate irregolari) una valutazione della campagna vaccinale diventa particolarmente impegnativa in un lasso di tempo così ristretto e richiede, comunque, estrema precisione dei dati nelle diverse fasce di età e presa in esame dei diversi fattori in gioco nell’effettività del vaccino stesso.

In questo lavoro analizziamo i dati sull’epidemiologia del morbillo forniti dall’Istituto Superiore di Sanità, con lo scopo di valutare il peso delle attuali coperture, l’effettività della vaccinazione nelle diverse fasce di età ed avanzare delle previsioni sui possibili scenari futuri.

Metodi

I dati presentati sono il risultato dell’elaborazione di informazioni provenienti da diverse fonti. Sul morbillo in Italia i dati sono quelli pubblicati dall’Istituto Superiore di Sanità sia come casi/anno che come relativa copertura vaccinale. La situazione del morbillo in Italia è monitorata dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS) – Epicentro, che settimanalmente pubblica un bollettino nel quale viene fatto un sintetico riepilogo della situazione (<http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/epidItalia.asp>). La distribuzione della popolazione italiana per fascia d’età è stata estratta dall’Annuario statistico italiano 2016.^[9]

I dati della serie temporale dal 1901 sono quelli forniti dal Ministero della Salute e riportati come tali nella memoria dell’Avvocatura dello Stato del 2017 nel giudizio di incostituzionalità del decreto sui vaccini (allegato 6).^[10] Il calcolo dell’incidenza è stato effettuato utilizzando i dati sulla popolazione dal 1901 in avanti ottenuti dai censimenti ed interpolando i dati fra un censimento e l’altro fino agli anni 60, dove poi ci sono dati ISTAT per anno. L’acquisizione dei dati e la loro elaborazione sono state effettuate mediante un software proprietario realizzato in C# su piattaforma Visual Studio 2015.

Dal Centers for Disease Control and Prevention si è fatto riferimento per i metodi delle valutazioni epidemiologiche. Come è noto, l’effettività del vaccino “sul campo” viene misurata calcolando il rischio

di malattia tra le persone vaccinate e non vaccinate e determinando la riduzione percentuale del rischio di malattia tra le persone vaccinate rispetto alle non vaccinate.^[11]

La formula di base è scritta come: $VE = (RnV - RV) / RnV$

dove:

(VE) Effettività del vaccino in %

(RnV) Rischio tra i gruppi non vaccinati = casi fra i non vaccinati / nr. non vaccinati

(RV) Rischio tra i gruppi vaccinati = casi fra i vaccinati / nr. Vaccinati

Dai dati si può calcolare anche il Rapporto di rischio (RR) = RV / RnV = rischio per un vaccinato di contrarre la malattia rispetto a un non vaccinato.

Gran parte del lavoro teorico sull'immunità di gregge ha assunto che i vaccini provocano un'immunità uniforme contro l'infezione e che le popolazioni si mescolano a caso.[4] Da queste assunzioni è derivato il primo calcolo di una semplice "soglia" di copertura per ottenere immunità di gregge, data da

$$V_c = (1 - 1 / R_0)$$

V_c è il valore di soglia minimo della proporzione di popolazione da vaccinare o se vogliamo è il valore indicato come immunità di gregge.

R_0 rappresenta il numero medio di casi secondari prodotti da un'infezione primaria in una popolazione interamente suscettibile. In altre parole è il numero di persone che tendono ad avere un contatto con una persona infettata e quindi sono suscettibili di ammalarsi. Per il morbillo, R_0 è stato stimato attorno al 20 quindi la soglia critica risulta pari al 95%.

Il calcolo dei suscettibili è stato effettuato secondo il metodo applicato dall'ISS, correggendo per l'efficacia di una dose del vaccino anti-morbillo (95%).[8] e applicando il calcolo dato dalla sommatoria dei nati vivi di una fascia di età (x, y) per la copertura media del periodo (a, b) moltiplicato per E:

$$\text{Suscettibili} = (nV_{a-x} * CV_a * E) + (nV_{(a+1)-x} * CV_{a+1} * E) + \dots + (nV_{b-x} * CV_b * E)$$

dove:

nV = nati vivi

CV = copertura vaccinale (% / 100)

E = 1-VE (efficacia del vaccino)

Infine il numero di suscettibili messo in rapporto al totale dei nati vivi da la percentuale di suscettibili.

Risultati

Il sito dell'Epicentro riporta un'infografica con l'andamento temporale della morbilità dal 1970 in poi. Da tale figura risulta in netto calo della morbilità, soprattutto per ciò che concerne l'altezza dei picchi, dopo l'introduzione della vaccinazione a metà degli anni '80. Osservando però l'andamento delle notifiche annuali di morbillo dal 1900 ad oggi (Figura 1) risulta evidente un costante calo di incidenza nel corso del XX secolo, che sembra in accordo con il costante calo della mortalità infantile, indice indiscusso dello stato di salute generale della popolazione e dell'efficienza dei sistemi sanitari.

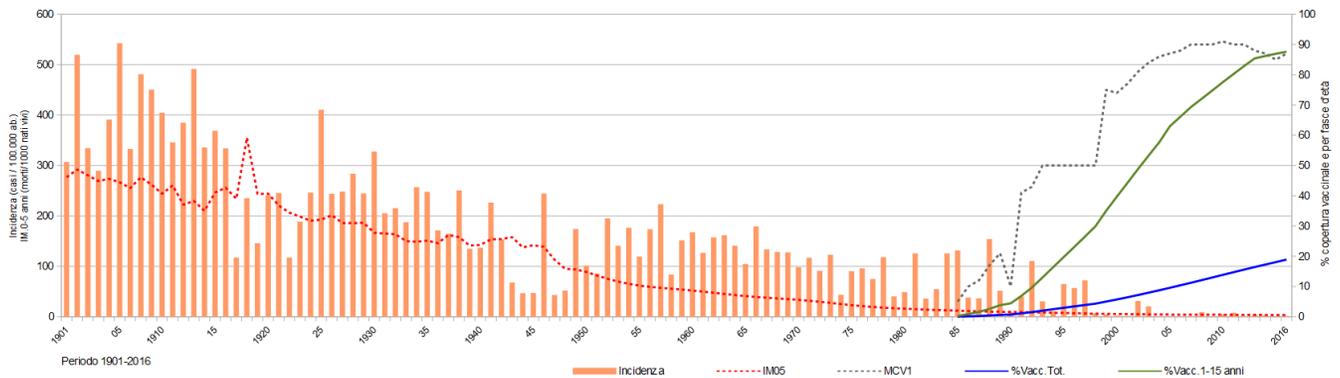


Figura 1. Incidenza del morbillo in Italia, copertura vaccinale pediatrica e popolazione vaccinata. L'istogramma è l'incidenza annuale (casi segnalati su 100.000 abitanti), la linea rossa tratteggiata è la mortalità infantile 0-5 anni (decessi su 1000 nati vivi), la linea grigia tratteggiata è la copertura vaccinale annuale (MCV1) a partire dal 1985, la linea verde è la copertura cumulativa 1-15 anni, la linea blu è la copertura cumulativa rispetto all'intera popolazione italiana.

Tale calo di mortalità infantile è stato drammaticamente interrotto in concomitanza dell'epidemia di influenza del 1918-19 e la favorevole tendenza mostra anche una discontinuità negli anni della seconda

guerra mondiale. Le due apparenti diminuzioni storiche delle incidenze del morbillo (1916-21 e 1942-48) sono verosimilmente dovute ai periodi delle due guerre mondiali, in cui è probabile che i casi di morbillo non fossero neppure segnalati. Dopo l'inizio delle campagne vaccinali si assiste ad una ulteriore diminuzione dei casi (soprattutto di quelli endemici, vale a dire negli anni intercorrenti tra i picchi epidemici), interrotta nel 1988 (incidenza attorno a 150 casi/100.000), nel 1992 (incidenza 110), negli anni 1995-97 (incidenza 60) e nel 2002-3 (incidenza 20). In seguito l'incidenza si è mantenuta a valori molto più bassi senza però che si possa parlare di eradicazione. Infatti ad intervalli irregolari si sono registrati dei piccoli picchi epidemici, tra cui particolarmente evidenti quelli del 2008, 2011 e 2017. Quest'ultimo anno è stato caratterizzato (dati aggiornati al 10 dicembre) da 4885 casi segnalati, di cui 4 decessi. La maggior parte dei casi (74%) è stata segnalata in persone di età maggiore o uguale a 15 anni (età mediana = 27 anni), ma l'incidenza maggiore si è verificata nei bambini sotto l'anno di età. 315 casi sono stati segnalati tra operatori sanitari (6.4%). Tutte le Regioni hanno segnalato casi di morbillo, con maggiore incidenza in Lazio, Piemonte, Abruzzo e Toscana e minore incidenza in Val d'Aosta, Basilicata, Molise e Puglia.

La figura 2 mostra l'andamento settimanale in Italia, che ha mostrato un aumento fino ad aprile poi una lenta discesa nel corso dell'estate-autunno, fino ad esaurirsi nel mese di ottobre. L'apogeo è stato toccato con circa 250 casi nella 13ma settimana. Rapportato sulla popolazione italiana, ciò significa un'incidenza settimanale massima (comparsa di nuovi casi) di circa 4 casi per milione di abitanti. Anche se, purtroppo, si sono verificati 4 casi con esito letale (in persone con patologie preesistenti), non si può certo parlare di una gravissima epidemia, come spesso i mass-media hanno riportato usando toni allarmistici.

Coperture vaccinali e picchi epidemici

E' noto che a partire dal 2013 si è avuto un piccolo calo nella copertura vaccinale pediatrica, passando dal 90% del 2012 all'85,3% del 2015. Spesso tale calo è stato indicato come la causa della permanenza del morbillo in Italia e anche della necessità di introdurre un obbligo vaccinale¹. Tuttavia, esistono vari indicatori che permettono altri tipi di valutazione.

Innanzitutto, come è evidente dalla figura 1, grazie alle coperture della fascia pediatrica dal 1985 i

¹ Vedi ad esempio l'intervista a Walter Ricciardi sul Quotidiano Sanità del 13 giugno 2017: http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=51660

vaccinati nella popolazione (sia 1-15 anni, sia generale) sono in continuo aumento cumulativo. In altre parole, nonostante la leggera flessione delle coperture nel corso di due annate, il totale degli immunizzati è in progressivo aumento. Ciò è dovuto al fatto che il calo di copertura vaccinale ha riguardato una piccola porzione della sola fascia d'età 1-2 anni. Il totale dei nuovi vaccinati nel 2016 è poco più basso rispetto al 2012, ma nell'insieme ogni anno i nuovi vaccinati aumentano di oltre 450.000 unità.

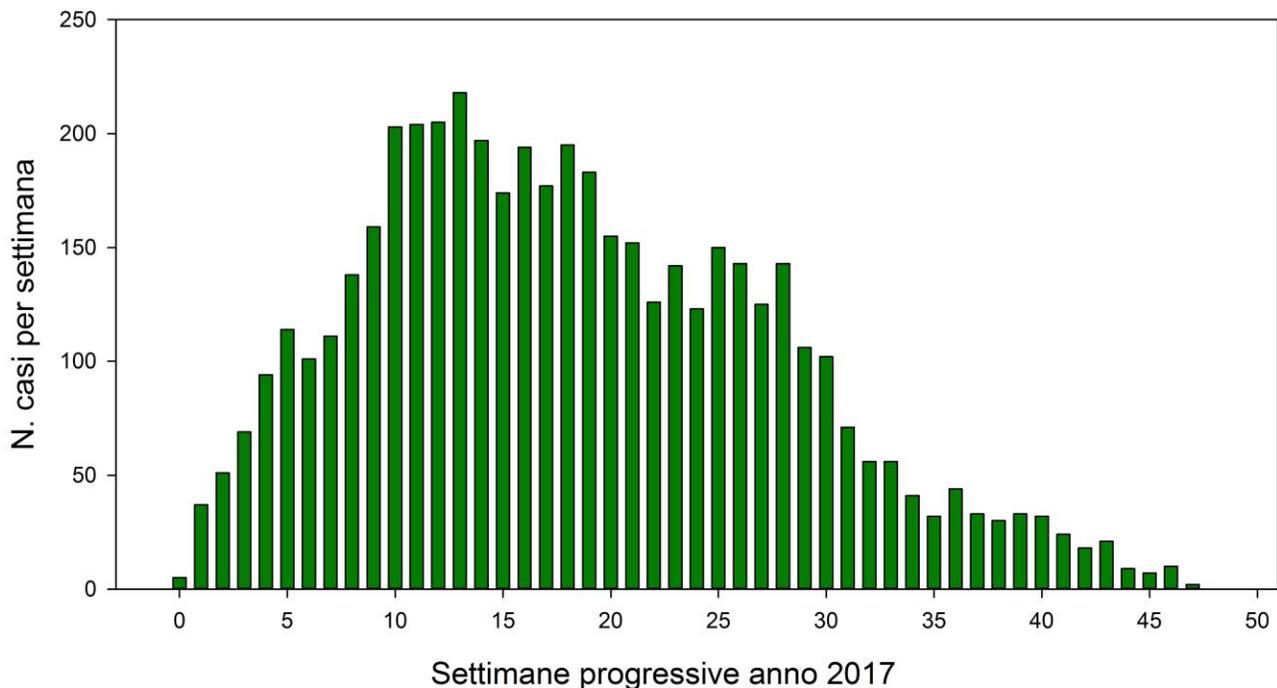


Figura 2. Andamento settimanale del morbillo nel 2017, dati dell’Epicentro-ISS, aggiornati alla settimana del 10 dicembre 2017.

A questo tipo di considerazioni si può facilmente obiettare che le coperture sono comunque inferiori ad una “soglia” definita come “ottimale” (95%) e pertanto si ha comunque un accumulo di suscettibili nel corso del tempo, i quali sarebbero esposti al rischio di contrarre il morbillo. Come già notato nell’introduzione, l’ISS ha formulato l’ipotesi che le coperture vaccinali per il morbillo siano insufficienti, visto che oggi più del 15% dei soggetti di età tra 2 e 9 anni sarebbero suscettibili alla malattia. Tuttavia, bisogna chiedersi, sulla base dei dati epidemiologici e di coperture disponibili ,

quanto ha realmente inciso il calo della copertura vaccinale e tale percentuale di suscettibili sulla reale epidemiologia del morbillo. Una prima risposta elementare può essere proposta osservando semplicemente l'andamento epidemico del 2017 (Figura 2) e i dati di Epicentro. In totale, l'epidemia del 2017 ha colpito 4885 soggetti, tra cui il 12% nella fascia 1-4 anni (586) e l'8% nella fascia 5-14 anni (391), per un totale di 977 soggetti. Rispetto ad una previsione di 670.000 suscettibili tra 2 e 9 anni, il risultato "sul campo" è molto diverso, le cui ragioni devono essere comprese.

Per valutare qual è stato il peso del calo vaccinale sulle incidenze è però opportuno tornare al calcolo dei suscettibili secondo una visione della situazione lungo tutto il periodo in cui si è attuata la strategia vaccinale in Italia. Per far ciò partiamo dall'inizio, ossia dal 1985, quando è iniziata la vaccinazione anti-morbillo e applichiamo la stessa modalità di calcolo presentata nel documento ISS per calcolare il peso dei suscettibili, nella fascia d'età 2-9 nei vari anni fino al 2015. Il risultato è illustrato in Figura 3.

Ovviamente, nel 1985 la percentuale di suscettibili era molto elevata (>95%) ma già nel 1992 è scesa a poco più dell'81% per arrivare a circa il 25% nel 2005 e stabilizzarsi attorno al 15% dal 2008 in poi. I dati dicono che il periodo preso in esame 2008-2015 è quello con la più bassa incidenza di suscettibili da quando è iniziata la vaccinazione anti-morbillo. Il calo di coperture ha inciso, rispetto al minimo di suscettibili raggiunto nel 2013, per un +0,7% di suscettibili negli ultimi 3 o 4 anni. Ampliando il periodo agli ultimi 10 anni vediamo che il nr. dei suscettibili è rimasto nella media del periodo e confrontando l'incidenza di morbillo con i valori dei suscettibili, diventa difficile metterli in relazione con i picchi d'incidenza verificatisi nel 2008, 2010-11, 2013 e 2017.

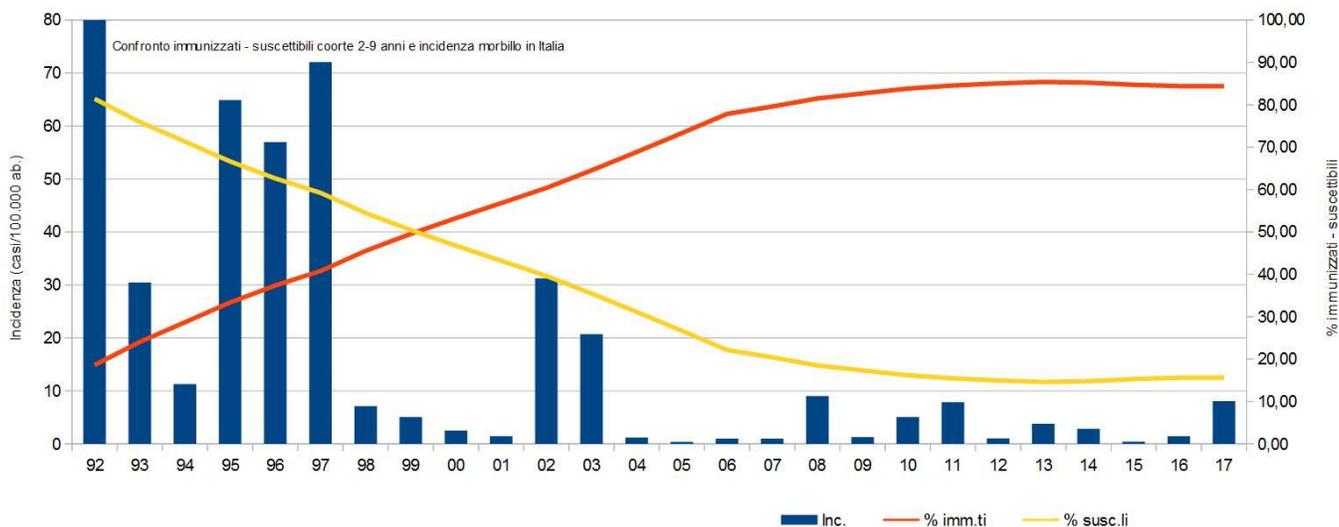


Figura 3 Andamento dei casi di morbillo (incidenza italiana), % di soggetti immunizzati (linea rossa) e numero di suscettibili nella fascia 2-9 anni (linea gialla) dal 1992 al 2017.

In sintesi, non vi è un'apparente correlazione tra casi (oscillanti tra un minimo di 254 nel 2015 e un massimo di 5312 nel 2008) e coperture (il cui massimo è stato di 90,6 nel 2010 il minimo di 85,2 nel 2014). Risulta difficile anche attribuire il picco del 2017 al minimo calo di coperture verificatosi negli ultimi anni rispetto agli “anni d'oro” delle massime coperture.

Già questa prima osservazione lascia pensare che l'andamento delle piccole epidemie di morbillo nei diversi anni abbia come determinanti, oltre ad una “non ottimale” copertura vaccinale (ammettendo che la ottimale sia il 95%), altri fattori, per il momento ignoti.

Correlazione tra incidenze e suscettibili nelle varie Regioni

Trattandosi di una malattia ad andamento endemico ma anche epidemico, con picchi di incidenza notevolmente diversi nelle diverse Regioni, per comprendere il ruolo dei cambiamenti di coperture è necessario fare dei confronti più dettagliati sul territorio. Le coperture vaccinali non sono distribuite omogeneamente sul territorio nazionale: Nel 2015 Le coperture vaccinali sono state superiori al 85% in Piemonte, Lombardia, Veneto, P.A. di Trento, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Sardegna e Basilicata, inferiori al 70% nella P.A. di Bolzano, tra il 70% e l'85% nelle altre Regioni. Va notato che la regione Veneto, dove la vaccinazione è facoltativa, è tra le più “virtuose”. Va anche detto che le coperture vaccinali per il morbillo sono sottostimate perché il calcolo viene fatto a 24 mesi, mentre alcuni genitori preferiscono aspettare qualche mese in più e non vengono computati nella copertura ufficiale. Questo fatto è stato dimostrato certamente per il Veneto.^[12]

Se è valida l'affermazione dell' ISS, secondo cui l'accumulo di suscettibili aumenta il rischio di epidemie soprattutto nelle Regioni che per più tempo hanno avuto livelli di copertura vaccinale bassi, dovremmo aspettarci incidenze più elevate nelle regioni che hanno un numero di suscettibili maggiore rispetto ad altre.

La tabella 1 riporta questo confronto. Nella colonna di destra è riportato il valore della percentuale di suscettibili della fascia 2-9 anni di ciascuna Regione, calcolata come media del periodo 2010-2016.

Tabella 1. Casi e incidenza del morbillo nelle diverse Regioni italiane confrontati con le coperture e i soggetti suscettibili di 2-9 anni di età.

		Casi 2017	Incidenza 2017	Casi 2013- 16	Incidenza media 2013-16	CV Media 2010- 16	%suscettibili 2-9anni Media 2010-16
Abruzzo	1322247	174	13.16	185	13.99	89.4	13.9
Basilicata	570365	4	0.7	6	1.05	91.3	14
Bolzano	524256	22	4.2	143	27.28	69.9	33.9
Calabria	1965128	71	3.61	104	5.29	85.6	19.8
Campania	5839084	106	1.82	237	4.06	84.2	18.7
Em.-							
Romagna	4448841	90	2.02	404	9.08	90.3	12.1
Friuli VG	1217872	14	1.15	42	3.45	87.2	14.4
Lazio	5898124	1674	28.38	301	5.1	89	17.3
Liguria	1565307	35	2.24	448	28.62	85.1	17.6
Lombardia	10019166	787	7.85	1129	11.27	92.6	11.2
Marche	1538055	60	3.9	93	6.05	85.4	15.2
Molise	310449	2	0.64	4	1.29	85.4	15.6
Piemonte	4392526	624	14.21	1244	28.32	91.4	13.2
Puglia	4063888	25	0.62	119	2.93	89.2	13.9
Sardegna	1653135	45	2.72	119	7.2	89.4	13.3
Sicilia	5056641	410	8.11	139	2.75	85.7	18.2
Toscana	3742437	367	9.81	184	4.92	90.5	13.2
Trento	538604	17	3.16	26	4.83	86.8	17.3
Umbria	888908	71	7.99	34	3.82	92	11
V. d'Aosta	126883	1	0.79	6	4.73	83.9	17.5
Veneto	4907529	286	5.83	145	2.95	89.9	12.9

Iniziando il confronto da come è andata l'incidenza di morbillo nel 2017, si ottiene la distribuzione riportata in figura 4, pannello A.

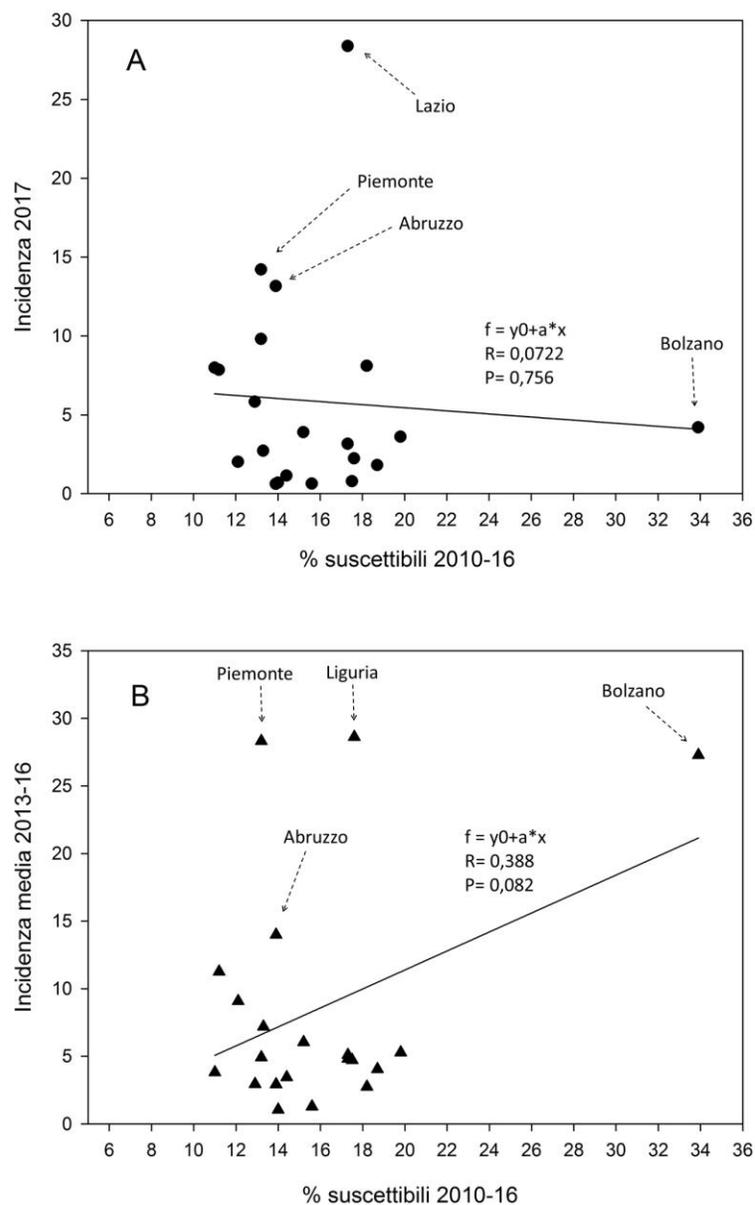


Figura 4. Correlazioni tra suscettibili nella fascia di età 2-9 e incidenza del morbillo nel 2017 (pannello A) e negli anni 2013-2016 (pannello B).

Dai dati della regressione ($R=0,0722$) è evidente che non c'è alcuna correlazione tra suscettibili e incidenza del morbillo nelle diverse Regioni italiane. E' persino curioso il fatto che la P.A. di Bolzano abbia di gran lunga la più alta percentuale di suscettibili ma una incidenza nella media delle altre Regioni. Viceversa, il Lazio ha avuto l'incidenza più alta, con un numero di suscettibili simile alle altre Regioni. Questa conclusione è in coerenza con quanto suggerito dalle considerazioni precedenti, a

riguardo della comparsa dei picchi di incidenza nel corso degli ultimi 10 anni in Italia, e tende a confutare l'ipotesi che i picchi di incidenza del morbillo nelle diverse regioni siano attribuibili ad un diverso accumulo di suscettibili nella fascia pediatrica.

A questa conclusione si potrebbe obiettare che un singolo picco annuale non può essere generalizzato. Pertanto, nella figura 4 B si riporta il risultato dello stesso tipo di valutazione, in cui la regressione è stata fatta con l'incidenza media del morbillo nel periodo di 4 anni precedenti. In questo caso si osserva una tendenza ad una correlazione positiva ($R=0,388$), ma la notevole dispersione dei dati non consente di raggiungere la significatività statistica ($P=0,082$). In questo quadro, va notata la Regione Piemonte, la quale si colloca tra le Regioni con minor percentuale di suscettibili e maggiore incidenza di morbillo (questa Regione ha avuto una delle incidenze più alte anche nel 2017). A ben vedere, la zona che permette di ottenere la tendenza positiva della correlazione tra suscettibili e incidenza è solo la P.A. di Bolzano, che ha un alto numero di suscettibili e che, se rapportata al periodo di 4 anni precedenti, ha una incidenza media tra le più alte.

Nel loro insieme questi risultati non sono in accordo con l'ipotesi che i picchi epidemici negli ultimi anni e nelle diverse Regioni siano direttamente correlabili alle variazioni nella percentuale dei soggetti suscettibili nella fascia pediatrica.

Effettività del vaccino

Alla data del 12 dicembre, il Bollettino dell'Epicentro (ISS) riporta che, dei 4885 casi di morbillo del 2017, l'88% si sono verificati nella popolazione non vaccinata, mentre il 12% erano vaccinati con almeno una dose di vaccino. Da queste percentuali un lettore potrebbe dedurre che l'incidenza del morbillo è 8 volte superiore tra i non vaccinati rispetto ai vaccinati. Tuttavia va precisato che, da un punto di vista statistico, questo confronto non è corretto. Infatti, se si vuole evidenziare la diversa incidenza che una malattia ha in una popolazione in cui vi sono gruppi di dimensione diversa, non basta utilizzare una semplice percentuale ma si deve mettere in relazione i casi di ogni gruppo con la relativa dimensione del gruppo. Possiamo chiarire il concetto con un esempio: se ci sono stati 10 furti e 50% sono stati commessi da piemontesi e gli altri 50% da marchigiani, si può dedurre che piemontesi e marchigiani hanno avuto una stessa incidenza di furti. Ma se la popolazione di piemontesi è il doppio di quella dei marchigiani ecco che il valore precedente risulta non rappresentativo della tendenza a commettere furti nei due gruppi di popolazione. Per valutare le differenze epidemiologiche di una

malattia fra il gruppo di non vaccinati e quello di vaccinati non possiamo utilizzare delle semplici percentuali, ma dobbiamo considerare i casi che hanno colpito ogni gruppo e metterli in relazione con le dimensioni di ciascuno di essi.

In un grafico dell'ISS sono riportate le percentuali su come i 4885 casi si sono distribuiti in diversi gruppi di popolazione divisi per fasce d'età, cosa che permette di calcolare sia la percentuale relativa ad ogni gruppo, sia il numero assoluto di casi (Tabella 2). Il 6% dei casi colpiti dal morbillo erano bambini sotto un anno di vita (che non si possono vaccinare) e solo 20% dei casi è stato costituito da soggetti nella fascia di età della vaccinazione.

Tabella 2. Casi di morbillo in Italia nel 2017 per fasce d'età e relativa incidenza

Età	Casi	% Totale	Incidenza (casi/100.000 ab.)
< 1 anno	293	6	59
1 - 4	586	12	29
5 - 14	391	8	7
15 - 39	2784	57	17
> 39	830	17	2

Utilizzando i dati ISS aggiornati al 12 dicembre 2017 che riportano il numero dei casi per le diverse fasce di età e rapportando tali dati alla popolazione della stessa fascia, è possibile stimare, almeno in prima approssimazione, l'effettività "sul campo" del vaccino anti-morbillo nel 2017. Ovviamente, dal calcolo dell'effettività del vaccino si deve escludere il gruppo dei bambini sotto un anno di vita, che non possono essere vaccinati, e il gruppo di adulti di età > a 39 anni che in gran parte non sono vaccinati, ma hanno probabilmente contratto il morbillo da bambini. Anche in questa fascia di età vi sono stati dei casi, ma con bassissima incidenza e quindi è opportuno escluderla, anche perché ad oggi non è noto quanti soggetti di età superiore ai 39 anni abbiano contratto il morbillo nell'infanzia, né quanti di costoro siano ancora immuni. La bassa incidenza nel gruppo di età adulta ed anziana (> 39 a.) è in linea con i recenti risultati di altri ricercatori.^[13] Costoro riportano i dati di come il livello d'immunizzazione da

vaccino diminuisca con l'età vaccinale, mentre la fascia di popolazione che non è rientrata in nessun piano vaccinale e che è entrata a contatto col virus naturale risulta sostanzialmente immune.

A pagina 89 dell'Annuario statistico italiano 2016,^[9] si trova la distribuzione della popolazione italiana per fascia d'età. Incrociando i dati sulla copertura vaccinale per anno con i dati dell'ISTAT si ottengono le dimensioni dei due gruppi (Vaccinati e Non vaccinati, escludendo dal calcolo la fascia 0-1 anni che non può essere vaccinata). Ora conoscendo il numero di casi di morbillo verificatesi nei due gruppi e le loro dimensioni si può calcolare l'incidenza (casi su 100.000 abitanti) ed il risultato è visualizzato nella Tabella 3. Si nota che il vaccino ha avuto certamente una effettività (leggermente inferiore all'80%), tale per cui il rischio per un vaccinato è stato di 1 a 5 rispetto ad un non vaccinato.

Tabella 3. Calcolo dell'effettività della vaccinazione anti-morbillo nel 2017 sulla base dell'incidenza del morbillo nel gruppo di vaccinati e non vaccinati tra 1 e 39 anni di età

	Vaccinati	Non vaccinati
Popolazione	11.517.988	13.080.990
Casi	586	3175
Incidenza(su 100.000 ab.)	5,09	24,27
Effettività	79,02	
Rapporto di rischio	0,21	

Se la vaccinazione non conferisce una solida e duratura immunità all'infezione a tutti i destinatari, ciò ha conseguenze sul calcolo delle soglie necessarie per raggiungere l'effetto gregge. Riferendoci qui al più semplice modello in letteratura (quello a popolazione omogenea) e, in particolare, all'articolo di Fine,^[7] viene evidenziato che se la vaccinazione protegge solo una proporzione "E" tra quelli vaccinati, allora il livello critico di vaccinazione deve essere $V_c = (1 - 1 / R_0) / E$, dove E rappresenta la misurazione della protezione contro la trasmissione dell'infezione verso i vaccinati, in altre parole la effettività del vaccino.

Utilizzando tale formula per calcolare la soglia critica con diversi valori di R_0 e di E si ottengono i seguenti risultati (Tabella 4).

Tabella 4. Soglie di vaccinazione per effetto gregge in funzione di R_0 (V_c) e di E

	Valori di R_0 (V_c)			
	6 (83,3)	10 (90)	15 (93,3)	20 /95)
$E = 0,8$	104,2	112,5	116,7	118,7
$E = 0,9$	92,6	100	103,7	105,6
$E = 0,95$	87,7	94,7	98,2	100

Assumendo valori di R_0 tra 6 e 20 – quindi con una visione addirittura ottimistica rispetto a quanto riportato finora in letteratura per il virus del morbillo – per raggiungere la soglia critica dell’effetto gregge sarebbe necessario avere un vaccino di efficacia superiore al 90%. Utilizzando tale formula per la soglia critica con un valore di R_0 di 20 e un’effettività del 79,06%, come da noi calcolata per la fascia di età 1-39 anni in base ai dati del 2017, si otterrebbe un valore di copertura necessario del 120%. Tale percentuale indica, in modo paradossale, che le previsioni di eradicazione della malattia, basate solo sull’aumento di coperture della sola fascia pediatrica come fatto finora, sono destinate a fallire.

Discussione

Il morbillo è una malattia potenzialmente fonte di gravi complicazioni, va controllato e, auspicabilmente eradicato. Tuttavia, l’esperienza insegna che ogni ottimistica previsione di eradicazione finora si è scontrata con la ricomparsa di “outbreaks” anche in popolazioni altamente vaccinate.^[14-16] In generale, si tende a considerare la vaccinazione come un presidio indispensabile alla lotta contro la malattia e ciò è indubbiamente confermato dal fatto elementare che nel 2017 i casi di morbillo sono stati cinque volte più frequenti tra i non vaccinati che tra i vaccinati. Tuttavia, altri dati rafforzano l’ipotesi che nell’epidemiologia del morbillo giochino altri fattori di pari se non superiore importanza e sembrano delineare un quadro più complesso in cui il contrasto alla diffusione del virus da parte del vaccino potrebbe presentare dei problemi.

I risultati di questa analisi gettano nuova luce sull’epidemiologia del morbillo e consentono di discutere alcuni aspetti delle attuali strategie vaccinali. Un primo aspetto da considerare è l’andamento temporale della morbilità, che mostra un costante calo nel tempo, anche prima dell’introduzione del

vaccino. Sarebbe errato dedurre da questa evidenza, che il vaccino sia stato inutile, ma è logico ipotizzare il ruolo di molti altri fattori “aspecifici” nel decremento di incidenza della malattia infettiva. Anche se tali fattori non sono identificabili in base alla recente analisi, l’osservazione è ha, in generale un significato positivo e “rassicurante”. Infatti, anche se le strategie vaccinali non fossero ottimali, sarebbe difficile prospettare che un piccolo calo percentuale delle coperture possa causare il “ritorno” di epidemie e di mortalità di proporzioni epidemiche simili a quelle che si vedevano una volta. Questa visione “ottimistica” dell’epidemiologia del morbillo è suggestiva, anche alla luce del dato eclatante della discrepanza tra la stima dei bambini ancora suscettibili fatta dall’ISS (670.000) e il numero effettivo dei bambini contagiati nell’intera annata (meno di 1000). Inoltre, anche considerando l’intera popolazione, l’outbreak del 2007 ha cominciato a invertire la tendenza già in Aprile, quando in totale erano state contagiate circa 2000 persone (picco settimanale attorno alle 200), di cui il 20% bambini (circa 400 dall’inizio dell’anno). Queste discrepanze possono avere almeno quattro possibili spiegazioni: a) i casi sono stati in numero maggiore, ma non sono stati riportati, b) I soggetti suscettibili – almeno nella popolazione pediatrica - sono in numero molto inferiore a quanto stimato sulla base delle coperture vaccinali, c) perché molti casi sono stati clinicamente asintomatici, d) esistono altri fattori, oltre al vaccino, che hanno ostacolato la diffusione del virus. Al momento non si dispone di dati sufficienti per decidere su quale(i) delle ipotesi puntare maggiormente. La prima spiegazione sembra la meno probabile, visto il notevole stato di allarme su tale malattia. La seconda ipotesi potrebbe essere verificata solo disponendo di informazioni sufficienti sullo stato immunitario della popolazione italiana. L’esistenza di casi asintomatici o pauci-sintomatici potrebbe essere una spiegazione valida, almeno in parte, visto che è stata segnalata da vari autori. ^[17-19]

La diversa incidenza del morbillo nelle diverse fasce di età è un dato particolarmente significativo, che conferma un trend degli anni scorsi. La bassa incidenza nell’età scolare e l’alta nella fascia adulta significa da una parte che la vaccinazione protegge individualmente il bambino vaccinato, dall’altra che l’effetto epidemiologico generale della copertura vaccinale non è ottimale. La presenza di un’alta incidenza in soggetti adulti fuori dalla fascia di vaccinazione prevista dalla legge preoccupa perché, a differenza del morbillo infantile, il morbillo dell’adulto è più pericoloso e spesso il malato deve essere ricoverato in ospedale. È poi particolarmente pericoloso se è contratto dalle donne in gravidanza. I pericoli si estendono, ovviamente, dalla madre ai feti e ai neonati che sono troppo piccoli per essere vaccinati e dipendono dagli anticorpi ereditati dalla madre. Anche se in termini assoluti i casi di morbillo nei bambini sotto l’anno di vita sono stati pochi rispetto alle altre fasce di età, l’incidenza è stata alta,

precisamente di 59 casi su 100.000 abitanti. L'elevata incidenza in questo gruppo è sovrapponibile con quanto indicato da diversi ricercatori.^[20, 21] Un problema simile è stato riportato anche per la pertosse.^[22] In queste ricerche si mette in evidenza come l'immunizzazione da anticorpi materni da madri immunizzate da vaccino abbia una durata (<6-8 mesi) inferiore a quella derivante da madri immunizzate naturalmente (>8mesi).

Alcuni studi dimostrano che l'immunità transplacentare, assieme a quella conferita dagli anticorpi IgA presenti nel colostro e nel latte materno, diminuisce più velocemente nei figli di madri vaccinate per morbillo rispetto a quelle che hanno contratto naturalmente l'infezione.^[20] Quindi quelle madri, vaccinate in età infantile, potrebbero avere pochi anticorpi da passare ai propri figli e potrebbero di conseguenza non essere in grado di garantire loro una protezione efficace. Il modo più sicuro e provato, per le madri, di salvaguardare i loro figli che rischierebbero di morire per il morbillo, sarebbe l'aver contratto naturalmente il morbillo.

Il dato principale che emerge dall'analisi dell'epidemiologia del morbillo nel 2017 è che l'effettività del vaccino nella fascia di età 1-39 anni è stata leggermente inferiore all'80%. Se confermata, tale evidenza sarebbe molto preoccupante, perché, se si accetta come valida la soglia di effetto gregge del 95% (stimata assumendo un R_0 di 20 per questo virus), in tali condizioni l'effetto gregge non è raggiungibile neppure con una copertura completa della fascia pediatrica. Tuttavia, il procedimento adottato ha una falla metodologica di cui gli autori sono ben coscienti: il calcolo riferito a tutta la popolazione da 1 a 39 anni considera i soli dati relativi ai vaccinati e non già quello degli immuni totali, comprendendo dunque anche coloro che hanno sviluppato immunità a seguito della malattia o a seguito di contatti con altri vaccinati. In particolare, va qui osservato come una stima in grado di separare immuni da suscettibili risulti difficile da operare, considerate sia le dinamiche demografiche naturali (e in particolare le morti) sia quelle migratorie. Si noti, peraltro, che l'effettività di un vaccino viene sempre stimata in tal modo per ogni vaccino, senza poter conoscere a priori il dato reale dei suscettibili. Inoltre, va ricordato che i valori di R_0 sono stati inizialmente stimati assumendo una popolazione omogenea di soggetti suscettibili alla malattia realmente presente in un territorio, mentre in presenza di un gran numero di vaccinati essa è di tipo ipotetico, in quanto è sostanzialmente impossibile dare una valutazione sul campo del numero di casi secondariamente contagiati da un infetto.

I nostri dati sono in accordo con altri che indicano come il vaccino attuale non offre una completa garanzia di protezione.^[23-27] Una recente rassegna^[28] sottolinea, tra l'altro, come i ceppi di virus più recenti mostrano epitopi che non sono condivisi dai ceppi del vaccino e che in tutta Europa e in altri

paesi sviluppati che il morbillo si presenta sotto forma di focolai, riscontrabili anche in comunità e individui ben vaccinati. Inoltre, la risposta al vaccino contro il morbillo varia dalle persone ed è il risultato dei genotipi dell'HLA, dei polimorfismi dei recettori delle citochine e delle molecole CD46 di membrana. Questi fattori genetici sono la causa dei fallimenti dell'immunità di gregge, superiori a quelli inizialmente previsti. Il vaccino MPR ha un'ottima capacità "immunizzante" (superiore al 95%) se si considera la "sieroconversione", cioè la comparsa di anticorpi specifici dopo l'iniezione del vaccino. Tuttavia, non è chiaro quanto la protezione duri nel tempo. Un recente studio di coorte condotto in Repubblica Ceca^[13] ha dimostrato che la più alta sieropositività anticorpale (> 96%) è stata rilevata in persone di età pari o superiore a 50 anni che erano naturalmente infette nell'era pre-vaccino. La sieropositività più bassa è stata registrata nei gruppi di età 30-39 anni (61,5%). Gli autori suggeriscono che esiste una possibile "lacuna" nella protezione del morbillo negli adulti nati dopo l'attuazione della vaccinazione nei programmi nazionali di immunizzazione. Inoltre, vi sono sospetti che non tutti gli anticorpi sviluppati siano protettivi: Uno studio concepito per studiare i casi di fallimento del vaccino anti-morbilloso in Russia ha rivelato che, nonostante livelli elevati di IgG e l'alta avidità degli anticorpi, l'effetto neutralizzante era scarso.^[29]

L'imperfetta efficienza del vaccino ha delle conseguenze di tipo teorico sulle soglie di copertura necessarie. Non essendo pensabile di vaccinare il 100% della popolazione, il PNPV ha come obiettivo il raggiungimento della soglia del 95%; tale soglia è ritenuta "ottimale" affinché l'effetto gregge sia efficace nel ridurre la circolazione del virus anche sulla fascia non vaccinata. I presupposti su cui si basa questa modalità di calcolo sono: a) che il vaccino ottenga l'immunizzazione del 100% dei vaccinati, b) che l'immunizzazione rimanga attiva per tutta la vita, c) che la popolazione sia vaccinata in maniera uniforme su tutto il territorio, d) che le persone appartenenti a diversi gruppi (età, religione, cultura, stato socio-economico, ecc.) si mescolino in maniera uniforme. Nessuno di questi criteri si raggiunge oggi in modo completo in Italia.

Una recente rassegna^[3] ha discusso i fattori cruciali per l'eliminazione a livello mondiale di MeV, ponendo l'accento soprattutto sull'incompleta efficacia dei vaccini, l'alta contagiosità del MeV, le crescenti preoccupazioni da reazioni avverse associate al vaccino e la necessità di migliore sorveglianza clinica, epidemiologica e virologica mediante l'uso di moderni sistemi diagnostici di laboratorio e sistemi di segnalazione. Se l'obiettivo di raggiungere uno stato "morbillo-free" non fosse raggiungibile, si dovrebbero rivedere le strategie di contenimento dell'infezione, anche alla luce del fatto che la

patologia tende a comparire in età della vita sempre più avanzate. Insistere solo su un leggero aumento delle coperture vaccinali nell'età pediatrica potrebbe essere una visione semplicistica e destinata all'insuccesso.

Uno dei motivi dell'insufficienza di alte percentuali di copertura nel bloccare totalmente l'infezione del morbillo è il fatto che il valore R_0 , stimato inizialmente, si riferiva alla popolazione di soggetti di età pediatrica, praticamente gli unici colpiti in era pre-vaccinale, e alla previsione di una immunità permanente come quella naturale. Essendo colpiti i bambini, si prevedeva che vaccinando tutti i bambini la malattia si sarebbe estinta. Tale previsione, a distanza di 30 anni si è rivelata infondata, non solo in Italia ma in tutti i Paesi del mondo. La letteratura sul reproductive number è infatti vasta e contempla modelli più complessi nei quali la popolazione è segmentata in gruppi aventi valori di R diversi tra loro. Ball, Pellis e Trapman forniscono una sintesi della modellistica più complessa, ovverosia con struttura sociale della popolazione, costituita da famiglie o famiglie e luoghi di lavoro.^[30] In questo genere di modelli, vengono introdotte definizioni diverse di reproductive number, che caratterizzano i diversi gruppi e i singoli individui. Particolare attenzione viene posta sul numero di riproduzione associato alla crescita esponenziale R_r , che è definito genericamente come la stima di R_0 sulla base della crescita esponenziale osservata di un'epidemia emergente ottenuta quando la struttura sociale viene ignorata. Mostriamo che per la stragrande maggioranza dei modelli considerati in letteratura $R_r \geq R_0$ quando $R_0 \geq 1$ e $R_r \leq R_0$ quando $R_0 \leq 1$. Applicato al caso del morbillo, tale ragionamento indicherebbe che il valore di R_0 è normalmente sottostimato. Gli autori giungono alla conclusione che “in contrasto ai modelli senza struttura sociale, la vaccinazione di una frazione $1-1/R_0$ della popolazione scelta casualmente in modo uniforme, con un vaccino perfetto è in genere insufficiente per prevenire una vasta epidemia”. Considerazioni molto simili sono svolte anche da altri autori ^[6] che utilizzano modelli di trasmissione più complessi a causa della presenza di varie reti sociali, come le comunità di famiglie e i vaccini di diversa efficacia. Tali modelli consentono di stimare che nella ipotetica scelta tra aumentare l'efficacia del vaccino e aumentare i livelli di copertura dello stesso fattore, la preferenza dovrebbe andare all'aumento di efficacia. Si noti che in questo genere di modelli la determinazione empirica del reproductive number riferito all'intera popolazione è difficile da stimare, venendo a dipendere non solo dalle sub-strutture sociali che caratterizzano i gruppi, e quindi dalla probabilità di contagio all'interno dei gruppi, ma anche da quella che i diversi gruppi abbiano di venire in contatto tra loro. Studiando l'esempio di un grande focolaio di morbillo in una scuola pubblica tedesca, gli autori hanno indicato che il numero di riproduzione di base del morbillo è più alto di quanto si pensasse ($R_0 = 30,8$ con I.C. del

95% (23,6-40,4) e che, in queste condizioni una copertura vaccinale superiore al 95% potrebbe non bastare per raggiungere l'immunità di gregge.^[15]

L'andamento "erratico" della comparsa di piccoli picchi epidemici sin dall'inizio del secolo pare evidente, come evidente è la mancanza di correlazione con le coperture vaccinali, sia nel tempo sia nelle diverse Regioni italiane. Ciò rende difficile poter pronosticare l'andamento nei prossimi anni. La legge 119/2017 prevede che tra tre anni sarà valutato il risultato della campagna di vaccinazioni obbligatorie (inspiegabilmente solo per morbillo-parotite-rosolia-varicella). Tale idea sembra valida in linea di principio, ma ha scarsa validità pratica proprio perché il morbillo ha un andamento simil-epidemico (compare e scompare ad annate irregolari) per cui da un eventuale aumento o diminuzione dei casi nel corso di un periodo di tre anni, senza il confronto con un adeguato gruppo di riferimento di non vaccinati - non si può trarre alcuna significativa conclusione sull'effetto di una minima variazione della percentuale dei bambini vaccinati. E' difficile pensare che alzando la copertura pediatrica dall'attuale 90% al 95% si ottenga a breve un impatto significativo sull'andamento simil-epidemico della malattia.

La difficoltà di predire la comparsa e l'estensione delle epidemie di morbillo potrebbe essere dovuta, in generale, all'utilizzo di approcci troppo semplicistici e di tipo lineare, come sarebbe ad esempio un modello che preveda una semplice correlazione inversa tra numero di vaccinati e incidenza di malattia. Le epidemie di morbillo si verificano spesso in cicli apparentemente irregolari ma non completamente imprevedibili, per cui sono stati applicati modelli complessi che tengono conto anche della sensibilità a piccole perturbazioni.^[31] La teoria suggerisce che questi cicli possono essere interrotti da ampie fluttuazioni stagionali di ampiezza nei tassi di trasmissione, con conseguente caos deterministico, su cui intervengono indubbiamente dei disturbi "stocastici", totalmente imprevedibili.^[32] L'analisi di epidemie negli USA (in era prevaccinale) ha dimostrato che una notevole importanza nella distribuzione geografica è giocata da piccole differenze nella durata del periodo estivo di bassa trasmissione.^[32] Alcuni ricercatori hanno utilizzato un modello non lineare per analizzare la relazione tra fattori meteorologici e incidenza del morbillo a Guangzhou, in Cina.^[33] Sia le temperature calde che quelle fredde determinano una diminuzione dell'incidenza del morbillo, mentre la bassa umidità relativa è un fattore di rischio di morbilità. Un numero maggiore di casi di morbillo potrebbe verificarsi prima e dopo un periodo freddo. Oltre agli effetti stagionali, il numero di nuovi casi è dato dall'incidenza nel periodo precedente e da fattori casuali periodicamente ricorrenti. Sembra anche che la struttura socio-demografica della popolazione possa giocare un ruolo nella strutturazione della topologia della rete,

modificando gli schemi di contatto in base all'età.^[34] La diffusione di malattie infettive attraverso le comunità dipende fondamentalmente dai modelli di contatto tra gli individui.^[35] Per esempio, i modelli matematici suggeriscono che l'immunità acquisita a seguito di un'epidemia precedente da una popolazione strutturata in modo eterogeneo si traduce in una maggiore protezione della comunità rispetto ad una vaccinazione casuale della popolazione stessa, mentre la vaccinazione casuale porta a epidemie più piccole in popolazioni piccole ed altamente strutturate.

Sottolineare la scarsa effettività di un vaccino o di un programma di vaccinazione universale (indipendentemente dal fatto che la vaccinazione sia obbligatoria o raccomandata) non significa gettare discredito sugli sforzi per debellare la malattia, ma ha il significato di identificare i fattori critici o mancanti da considerare verso l'obiettivo ideale di combattere al meglio la malattia stessa. Per raggiungere tale auspicabile obiettivo sarebbe necessario: a) cercare di ottenere vaccini più efficaci, b) identificare altri fattori di infettività che influiscano sul valore R_0 , c) implementare il programmi di vaccinazione con successivi richiami, in modo da evitare il decadimento dello stato immunitario della popolazione. Tuttavia, tale drastico programma vaccinale avrebbe probabilità di successo solo se fosse attuato come minimo all'interno dell'area europea, o accompagnato da rigidi controlli alle frontiere italiane. Ecco perché, anziché imporre rigide misure per cercare di arrivare al fatidico stato "morbillo-free", secondo un'altra prospettiva sarebbe più indicato "contenere" la malattia in dimensioni accettabili impiegando risorse proporzionali al reale pericolo. Un altro problema, cui qui si può solo accennare, sta nella disponibilità di un vaccino anti-morbillo monocomponente, che potrebbe 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 convulsioni a 7-10 giorni dall'inoculo^[36-39] è stata oggetto anche di un recente studio critico di Donzelli e Demicheli.^[40]

In prospettiva sarà comunque necessario superare una visione troppo limitata alla vaccinazione universale della fascia pediatrica ed implementare altri interventi quali ad esempio: a) predisporre piani per le vaccinazioni "ad anello" al fine di interrompere quanto prima eventuali focolai, b) vaccinare gli operatori sanitari, che sono una delle categorie più colpite dal virus e quindi anche più implicate nella sua trasmissione, c) raccogliere maggiori dati sullo stato immunitario effettivo della popolazione, nelle varie fasce di età, per sapere quanti sono e come sono distribuiti i soggetti suscettibili, d) migliorare i test immunologici che attualmente si basano solo sulla sierologia e non sulla effettiva capacità di difesa antivirale del sistema immunitario, e) identificare e potenziare i mezzi "aggiuntivi" al vaccino per

evitare il contagio o per ridurre la gravità clinica dell'infezione. Riguardo a quest'ultimo punto, si potrebbe, ad esempio aumentare il livello di conoscenza dei primi sintomi nella popolazione e tra gli insegnanti di scuola (in modo da segnalare i casi precocemente) e raccomandare nei periodi epidemici un maggior uso di vitamina A, che almeno nei Paesi a basso reddito ha mostrato un effetto preventivo sulla mortalità.^[41, 42]

Conflitti di interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse di qualsivoglia genere

Bibliografia

1. CDC Center for Disease Control and Prevention. GHSA Immunization Action Package (GHSA Action Package Prevent-4). Global Health - CDC and the Global Health Security Agenda <https://www.cdc.gov/globalhealth/security/actionpackages/immunizationap.htm>. 24-12-2014.
2. Conferenza Stato-Regioni. Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019. Gazzetta Ufficiale, Serie Generale 41 del 18 febbraio 2017.
3. Holzmann H, Hengel H, Tenbusch M, Doerr HW. Eradication of measles: remaining challenges. *Med Microbiol.Immunol.* 2016; 205:201-208
4. Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol.Rev.* 1993; 15:265-302
5. Plans-Rubio P. Why does measles persist in Europe? *Eur.J Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 2017; 36:1899-1906
6. Goldstein E, Paur K, Fraser C, Kenah E, Wallinga J, Lipsitch M. Reproductive numbers, epidemic spread and control in a community of households. *Math.Biosci.* 2009; 221:11-25
7. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. *Clin.Infect.Dis.* 2011; 52:911-916
8. Istituto Superiore di Sanità. Stima del numero di bambini suscettibili al morbillo in relazione al calo delle coperture vaccinali . Documento tecnico . 26-10-2016. Roma, ISS.
9. ISTAT. Annuario Statistico Italiano 2016, Roma: 2016
10. De Giovanni, E and Mariani, L. Memoria nel giudizio di legittimità costituzionale promosso dalla Regione Veneto. LM-EDG28205/17. 31-10-2017. Roma, Avvocatura Generale dello Stato.
11. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, Sirotkin B. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull.World Health Organ* 1985; 63:1055-1068
12. Valsecchi M, Triassi M, Carreri V, Simonetti A, Lizza M, Panico M, Citarella A, Ferrara M, Ortolani R, Orlando A, Amadei A, Caporale O, Pennino F, Schiavone D. Vaccini obbligatori a scuola? Riflessione a voce alta su opportunità e limiti. *Sanità Pubblica Campania* 2017; 1:1-12
13. Smetana J, Chlibek R, Hanovcova I, Sosovickova R, Smetanova L, Gal P, Dite P. Decreasing Seroprevalence of Measles Antibodies after Vaccination - Possible Gap in Measles Protection in Adults in the Czech Republic. *PLoS.ONE.* 2017; 12:e0170257
14. Anis E, Grotto I, Moerman L, Warshavsky B, Slater PE, Lev B, Israeli A. Measles in a highly vaccinated

- society: the 2007-08 outbreak in Israel. *J Infect.* 2009; 59:252-258
15. van BM, Kretzschmar M, Wallinga J, O'Neill PD, Wichmann O, Hahne S. Estimation of measles vaccine efficacy and critical vaccination coverage in a highly vaccinated population. *J R.Soc.Interface* 2010; 7:1537-1544
 16. Hahne SJ, Nic Lochlainn LM, van Burgel ND, Kerkhof J, Sane J, Yap KB, van Binnendijk RS. Measles Outbreak Among Previously Immunized Healthcare Workers, the Netherlands, 2014. *J Infect.Dis.* 2016; 214:1980-1986
 17. Vardas E, Kreis S. Isolation of measles virus from a naturally-immune, asymptotically re-infected individual. *J Clin.Virol.* 1999; 13:173-179
 18. Lee MS, Nokes DJ, Hsu HM, Lu CF. Protective titres of measles neutralising antibody. *J Med Virol.* 2000; 62:511-517
 19. Sonoda S, Nakayama T. Detection of measles virus genome in lymphocytes from asymptomatic healthy children. *J Med Virol.* 2001; 65:381-387
 20. Szenborn L, Tischer A, Pejcz J, Rudkowski Z, Wojcik M. Passive acquired immunity against measles in infants born to naturally infected and vaccinated mothers. *Med Sci Monit.* 2003; 9:CR541-CR546
 21. Leuridan E, Van DP. Passive transmission and persistence of naturally acquired or vaccine-induced maternal antibodies against measles in newborns. *Vaccine* 2007; 25:6296-6304
 22. Cabore RN, Maertens K, Dobby A, Leuridan E, Van DP, Huygen K. Influence of maternal vaccination against diphtheria, tetanus, and pertussis on the avidity of infant antibody responses to a pertussis containing vaccine in Belgium. *Virulence.* 2017; 1-10
 23. Agocs MM, Markowitz LE, Straub I, Domok I. The 1988-1989 measles epidemic in Hungary: assessment of vaccine failure. *Int J Epidemiol.* 1992; 21:1007-1013
 24. Viana PO, Ono E, Miyamoto M, Salomao R, Costa-Carvalho BT, Weckx LY, de Moraes-Pinto MI. Humoral and cellular immune responses to measles and tetanus: the importance of elapsed time since last exposure and the nature of the antigen. *J Clin.Immunol.* 2010; 30:574-582
 25. He H, Chen EF, Li Q, Wang Z, Yan R, Fu J, Pan J. Waning immunity to measles in young adults and booster effects of revaccination in secondary school students. *Vaccine* 2013; 31:533-537
 26. Haralambieva IH, Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Whitaker JA, Poland GA. Variability in Humoral Immunity to Measles Vaccine: New Developments. *Trends Mol.Med* 2015; 21:789-801
 27. Ovsyannikova IG, Schaid DJ, Larrabee BR, Haralambieva IH, Kennedy RB, Poland GA. A large population-based association study between HLA and KIR genotypes and measles vaccine antibody responses. *PLoS.ONE.* 2017; 12:e0171261
 28. Kulkarni RD, Ajantha GS, Kiran AR, Pravinchandra KR. Global eradication of measles: Are we poised? *Indian J Med Microbiol.* 2017; 35:10-16
 29. Atrasheuskaya AV, Kulak MV, Neverov AA, Rubin S, Ignatyev GM. Measles cases in highly vaccinated population of Novosibirsk, Russia, 2000-2005. *Vaccine* 2008; 26:2111-2118
 30. Ball F, Pellis L, Trapman P. Reproduction numbers for epidemic models with households and other social structures II: Comparisons and implications for vaccination. *Math.Biosci.* 2016; 274:108-139
 31. Bolker BM, Grenfell BT. Chaos and biological complexity in measles dynamics. *Proc.Biol.Sci* 1993; 251:75-81
 32. Dalziel BD, Bjornstad ON, van Panhuis WG, Burke DS, Metcalf CJ, Grenfell BT. Persistent Chaos of Measles Epidemics in the Prevaccination United States Caused by a Small Change in Seasonal

33. Yang Q, Fu C, Dong Z, Hu W, Wang M. The effects of weather conditions on measles incidence in Guangzhou, Southern China. Hum.Vaccin.Immunother. 2014; 10:1104-1110
 34. Trottier H, Philippe P. Scaling properties of childhood infectious diseases epidemics before and after mass vaccination in Canada. J Theor.Biol. 2005; 235:326-337
 35. Ferrari MJ, Bansal S, Meyers LA, Bjornstad ON. Network frailty and the geometry of herd immunity. Proc.Biol.Sci 2006; 273:2743-2748
 36. Hambidge SJ, Newcomer SR, Narwaney KJ, Glanz JM, Daley MF, Xu S, Shoup JA, Rowhani-Rahbar A, Klein NP, Lee GM, Nelson JC, Lugg M, Naleway AL, Nordin JD, Weintraub E, DeStefano F. Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures. Pediatrics 2014; 133:e1492-e1499
 37. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, Baxter R, Hambidge S, Nordin J, Naleway A, Belongia EA, Lieu T, Baggs J, Weintraub E. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. Pediatrics 2010; 126:e1-e8
 38. MacDonald SE, Dover DC, Simmonds KA, Svenson LW. Risk of febrile seizures after first dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a population-based cohort study. CMAJ. 2014; 186:824-829
 39. Schink T, Holstiege J, Kowalzik F, Zepp F, Garbe E. Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination. Vaccine 2014; 32:645-650
 40. Donzelli A, Demicheli V. Varicella vaccination: scientific reasons for a different strategic approach. Epidemiol.Prev. 2018; 40:-(In press)
 41. Imdad A, Yakoob MY, Sudfeld C, Haider BA, Black RE, Bhutta ZA. Impact of vitamin A supplementation on infant and childhood mortality. BMC.Public Health 2011; 11 Suppl 3:S20
 42. Sudfeld CR, Navar AM, Halsey NA. Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment. Int J Epidemiol. 2010; 39 Suppl 1:i48-i55
-

Post-scriptum: Critiche dei revisori dell'articolo che hanno raccomandato di non pubblicarlo (in corsivo i periodi testuali)

Si riportano qui di seguito le critiche dei revisori (anonimi) che hanno raccomandato alla Rivista di non pubblicare il testo, seguite da brevi repliche degli autori.

Un revisore ha criticato il fatto di *“correlare il dato di copertura vaccinale con l'incidenza del morbillo, mentre per il morbillo è necessario applicare sistemi di modellistica molto più complessi”*. In realtà, il nostro dato è sufficiente per contestare la previsione (non fatta da noi ma dall'ISS) che le regioni con minore copertura avrebbero avuto maggiore incidenza. Previsione rivelatasi sbagliata.

Un altro revisore ha obiettato che *“non si tiene alcun conto né della diversa densità di popolazione di Bolzano rispetto a molte altre Regioni (dato fondamentale per un'infezione aero-diffusa ad elevata*

contagiosità), né delle complesse dinamiche di espansione territoriale del morbillo, che non è un fenomeno sanitario che possiamo valutare solo a livello nazionale”. Questo è vero, ma il testo non ha voluto dare una interpretazione “causale” della indiscutibile osservazione epidemiologica, ha solo voluto rilevare, appunto, che non è corretto fare previsioni in modo semplicistico sui rischi di morbillo in base alle coperture italiane, come è stato dato nel citato documento dell’ISS. Già nel titolo si precisa la precisa intenzione e delimitazione dello scopo del lavoro stesso.

Il terzo revisore ammette che *“L’articolo cerca di portare alla luce un problema interessante ed attuale: la valutazione dell’epidemiologia del morbillo in relazione all’andamento delle coperture vaccinali in un paese come l’Italia dove, secondo le linee guida del WHO, si dovrebbe assistere ad un’eliminazione di tale malattia.”* Tuttavia viene presentata la critica secondo cui l’articolo *“sembra infatti sottovalutare la gravità dell’outbreak, riconosciuta largamente da tutta la società scientifica mondiale”* e che *“sostenere che l’eradicazione del morbillo non possa realizzarsi soltanto mediante coperture ottimali nella fascia pediatrica è corretto, ma è fuorviante non sottolineare che sicuramente non possa prescindere da questo.”* In risposta a tale obiezione, va notato che non si è mai sostenuto che si potrebbe prescindere da questo, ma si è concluso testualmente che *“Ciò lascia prevedere che sarà difficile raggiungere l’auspicato stato di “morbillo-free” mediante le attuali strategie vaccinali”*

Il lavoro viene poi criticato perchè, a parere del revisore, si sarebbe ommesso di dire che *“Gli altri fattori determinanti di epidemie come quella osservata in Italia (che nell’articolo vengono definiti “al momento ignoti”) sono la presenza di pool di suscettibili in età adulta, la presenza di minoranze non vaccinate nella popolazione, la presenza di gruppi novax sul territorio regionale, i contatti e l’importazione di casi di morbillo.”* Tutto ciò è vero, ma non è negato affatto nel lavoro, anzi è stato notato proprio che il morbillo è diffuso soprattutto tra gli adulti. Non si è dato importanza ai casi eventualmente dovuti all’importazione, perché non vi è alcuna evidenza che ciò sia avvenuto in Italia nel 2017 (anno cui si riferisce l’analisi), quando nelle altre nazioni limitrofe l’incidenza è stata nettamente inferiore. E’ vero che non si è data molta importanza ai “gruppi novax”, la cui pericolosità è stata molto reclamizzata dai mass-media ma per cui non esiste alcun dato che possa far pensare ad essi come *“fattore determinante”* dell’epidemia (in Veneto e Trentino-Alto Adige, in cui tali gruppi sono particolarmente attivi, non vi è stata certo maggiore incidenza di morbillo). Viene criticato anche il fatto che nell’articolo si fa riferimento al reproductive number R_0 che *“in tutto l’articolo si assume uguale a 20 senza nessuna analisi di sensitività”*, cosa che non è affatto vera, come si può desumere proprio dall’articolo stesso, in cui si sono utilizzati vari R_0 e si sono affrontati a fondo i problemi di valutazione

del R0 stesso nei vari modelli. L'errore di considerare un R0 uguale a 20 (che porterebbe la soglia dell'effetto gregge al 95%) è proprio quello che è stato criticato nel testo.

Un'altra critica del revisore è che *“Nei metodi, la formula per il calcolo dei suscettibili a pag. 7, è scritta male e imprecisa”*, cosa possibile ma indecifrabile, perché non spiega dove sarebbe l'errore. Per quanto riguarda i Risultati, il revisore critica l'affermazione secondo cui l'andamento in calo delle notifiche annuali di morbillo dal 1900 ad oggi (Figura 1) *“sembra in accordo con il costante calo della mortalità infantile, indice indiscusso dello stato di salute generale della popolazione e dell'efficienza dei sistemi sanitari”*. Secondo il revisore, invece, il calo sarebbe d'incidenza del morbillo sarebbe *“correlato alla tendenza del tasso di fertilità della popolazione”*. Questa aggiunta la riteniamo corretta, ma non pensiamo sia in contrasto a quanto da noi sostenuto, anche perché il tasso di fertilità nei paesi occidentali è calato molto negli ultimi decenni, mentre la diminuzione di incidenza del morbillo si è svolta nel corso di tutto il Novecento.

Infine, degna di nota è l'obiezione alla frase *“Rispetto ad una previsione di 670.000 suscettibili tra 2 e 9 anni, il risultato “sul campo” è molto diverso, le cui ragioni devono essere comprese”*. Secondo il revisore, *“questa affermazione sottintende che in una popolazione tutti i suscettibili dovrebbero infettarsi e che quindi questo risultato “sul campo” di meno di 1000 (rispetto a 670000 stimati) suggerisca una inutilità del piano vaccinale attuato.”* Francamente, non sembra che da detta frase si possa dedurre un “suggerimento” quale quello immaginato dal revisore. Ciò che sostiene con forza il lavoro è che dati hanno smentito la previsione dell'ISS e che la notizia del fatto che nell'outbreak del 2017 solo 1 su 1000 suscettibili si sia infettato è importante e vada sottolineata e soprattutto “compresa”. Solo se si identificano al meglio i fattori di suscettibilità/resistenza della popolazione e quelli ambientali e persino meteorologici, oltre a quelli dati ovviamente dalla vaccinazione (non efficiente comunque al 100%, ma attorno all'80%, come qui dimostrato), si può pensare di progredire nel controllo della malattia.