Commissione Vaccini OMCEO Bologna e Verona

Alcune considerazioni e risposte sulle vaccinazioni

Bologna, 24 aprile 2018

Coordinatore: Vittorio Lodi- Componenti: Alessandro Ballestrazzi, Paola Dallacasa, Antonio Faggioli, Antonio Vittorino Gaddi, Giuseppe Iafelice, Massimo Masi, Paolo Roberti di Sarsina, Stelio Stella, Massimo Valsecchi, Domenico Vasapollo, Alberto Santoli

Introduzione	Pag. 3
1. Alcune definizioni: epidemia ed emergenza sanitaria	Pag.4
2. Immunità di gregge - Indicazioni su copertura vaccinali necessarie - Tassi di copertura vaccinale in Italia	Pag.6
2.1 L'immunità di gregge	Pag. 6
2.2 I tassi di copertura vaccinale necessari	Pag. 8
2.3 Coperture vaccinali ed effetto gregge per diverse malattie	Pag. 10
2.4 Alcuni tassi di copertura vaccinale a livello mondiale	Pag. 18
2.5 Le coperture vaccinali in Italia per le principali malattie prevenibili da vaccino	Pag. 22
3. Le norme igieniche, l'introduzione dei vaccini e il calo delle malattie infettive	Pag. 38
4. Efficacia dei vaccini	Pag. 57
4.1 Fallimento vaccinale	Pag. 64
5. Il caso morbillo in Italia	Pag. 66
6. Effetti avversi delle vaccinazioni e i sistemi di controllo e monitoraggio	Pag. 70
6.1 Gli eventi avversi successivi ad una vaccinazione	Pag. 70
6.2 I sistemi di controllo e monitoraggio	Pag.72
6.3 Effetti avversi delle vaccinazioni	Pag. 76
6.4 Due casi particolari	Pag. 114

6.4.1 Neurite brachiale	Pag. 114
6.4.2 Narcolessia	Pag. 114
7. Alcuni punti da chiarire	Pag. 116
7.1 I metalli nei vaccini	Pag. 116
7.2 Esami pre vaccinazione	Pag.119
7.3 Vaccini e sistema immunitario	Pag.120
7.4 Vaccini ed autismo	Pag. 121
7.5 Vaccini e gravidanza	Pag. 121
8. Esitazione e Obbligo vaccinale	Pag. 123
8.1 L'Esitazione	Pag. 123
8.2 L'obbligo	Pag. 128
9. Informazione, consenso e vaccinazioni	Pag. 142
10. Conclusioni	Pag. 146
10.1 Sintesi delle valutazioni conclusive	Pag. 149
11. Bibliografia	Pag. 150

Introduzione

L'immunizzazione, attraverso la somministrazione di un vaccino, rappresenta il processo attraverso il quale una persona è resa immune o quanto meno maggiormente resistente nei confronti di una malattia infettiva. Il vaccino stimola la specifica risposta del sistema immunitario dell'organismo al quale è somministrato, al fine di proteggere la persona verso la possibile futura infezione o malattia.
L'immunizzazione costituisce uno strumento, di efficacia dimostrata per il controllo e l'eliminazione di malattie infettive che rappresentano un rischio per la vita.
Si stima che le vaccinazioni evitino tra i 2 e i 3 milioni di morti all'anno. La vaccinazione rappresenta uno degli investimenti per la salute con miglior rapporto costo-efficacia, con strategie collaudate che rendono le vaccinazioni accessibili anche alle popolazioni più difficili da raggiungere e più vulnerabili.
È comunque doveroso ricordare che diseguaglianze, mancanza di risorse, istruzione carente, lavoro precario o poco sicuro, in una sola parola, povertà hanno un impatto diretto ed immediato sulla salute.
A questo proposito risulta evidente come proprio nelle fasce più deboli sia fondamentale l'accessibilità ai vaccini necessari ed una corretta copertura vaccinale, con conseguenti importanti conseguenze anche sul piano sociale, contribuendo a ridurre malattia, disabilità, morti e ingiustizie, così come evidenziato dall'Organizzazione Mondiale della sanità (1,2).
Sono ben definiti i gruppi di popolazione che rappresentano i principali obiettivi dei diversi vaccini.
La vaccinazione può essere efficacemente diffusa attraverso attività di sensibilizzazione.
La vaccinazione non richiede la modificazione dei principali stili di vita (3).
Come riportato nel Piano Nazionale Prevenzione vaccinale (PNPV) 2017 – 2019 (4) <<*L'introduzione delle vaccinazioni ha consentito nel tempo di ridurre la diffusione di alcune malattie gravi e mortali o addirittura di eliminarle*>> e le vaccinazioni, come ancora evidenziato dal PNPV, <<*devono essere sicure ed efficaci e rispondere ad un rapporto costo-efficacia favorevole che dipende, tra gli altri, dalla riduzione della morbosità di una data malattia e dal costo del corrispondente programma di prevenzione*>>.
Sempre il PNPV 2017 – 2019 riporta come <<*i vaccini si collocano, senza dubbio, tra gli interventi più efficaci, costo-efficaci e sicuri a disposizione della Sanità Pubblica per la prevenzione primaria delle malattie infettive. Infatti, grazie alla loro introduzione, lo scenario epidemiologico delle malattie infettive per le quali è disponibile la vaccinazione è radicalmente mutato in pochi decenni, portando alla drastica riduzione della letalità e morbosità di tali patologie, in Italia e in molti Paesi del mondo, e determinando risultati eccezionali, come l'eradicazione di vaiolo e, in alcuni Paesi, della poliomielite. Oggi appaiono lontane le drammatiche conseguenze di gravi malattie come la poliomielite e la difterite e sempre più si riescono a ridurre decessi e ricoveri ospedalieri per altre malattie prevenibili con la* vaccinazione. *Benché il miglioramento delle misure igienico-sanitarie sia stato di grande ausilio in tale processo, non si può prescindere dal ruolo che le vaccinazioni hanno avuto nel far scomparire patologie pericolose e spesso invalidanti e nel raggiungere la protezione comunitaria, che può essere intesa come bene pubblico di cui tutti hanno il diritto di beneficiare*>>.
Certamente nel determinare la riduzione della mortalità causata da tali patologie, oltre ai vaccini, sono risultati importanti anche altri fattori: accanto alle migliorate condizioni igienico-sanitarie e all'offerta di un sistema sanitario universale, i progressi delle terapie mediche e l'uso di farmaci più efficaci (antibiotici in primis) hanno contribuito in modo significativo a ridurre la mortalità pediatrica.
A tutto oggi, tuttavia, risulta innegabile come tra le cause della mortalità infantile le infezioni rivestano ancora un ruolo di primo piano.
Le vaccinazioni possono, quindi, essere definite come un "intervento collettivo", riducendo il numero di individui suscettibili all'infezione e la probabilità che la stessa possa esitare in malattia, attraverso il controllo della trasmissione. Il beneficio è, pertanto, diretto, derivante dalla vaccinazione stessa che immunizza totalmente o parzialmente la persona vaccinata, e indiretto, in virtù della creazione di una rete di sicurezza a favore dei soggetti non vaccinati, che riduce il rischio di contagio. La straordinarietà dello strumento è data dal fatto che esso, a fronte di un modesto impiego di risorse, comporta tali rilevanti benefici in termini di immunità individuale e immunità collettiva (herd immunity)>>.

1. Alcune definizioni: epidemia ed emergenza sanitaria

Epidemia

L'epidemia si verifica quando un soggetto ammalato contagia più di una persona e il numero dei casi di malattia aumenta rapidamente in breve tempo. L'infezione si diffonde, dunque, in una popolazione costituita da un numero sufficiente di soggetti suscettibili. Spesso il termine di epidemia si riferisce ad un aumento del numero dei casi oltre l'atteso in una particolare area e in uno specifico intervallo temporale.
In genere si verifica un aumento improvviso dell'incidenza di malattia con concentrazione dei casi limitati in un periodo di tempo.
Il CDC di Atlanta ha definito epidemia l'insorgenza di un numero di casi di una malattia trasmissibile significativamente superiore a quello che si sarebbe atteso in una determinata zona e in quel periodo di tempo. In concreto, l'epidemia si caratterizza per un aumento statisticamente significativo della frequenza di una malattia rispetto a quanto osservato in precedenza nella stessa zona e nello stesso periodo.

Endemia

Una malattia si considera endemica quando l'agente responsabile è stabilmente presente e circola nella popolazione, manifestandosi con un numero di casi più o meno elevato ma uniformemente distribuito nel tempo. Quindi la malattia risulta stabilmente presente nella popolazione.

Sporadicità

Il caso sporadico è quello che si manifesta in una popolazione in cui una certa malattia non è stabilmente presente. Tuttavia, alcune malattie infettive non contagiose, abitualmente sporadiche (come il tetano), sono causate da microrganismi stabilmente presenti nel territorio. In questi casi, i germi sono confinati nei loro serbatoi naturali e solo eccezionalmente penetrano in un ospite umano dando luogo alla malattia. In sostanza la malattia si manifesta occasionalmente con un numero limitato di casi, separati tra loro sia nello spazio (luoghi distanti) che nel tempo (lunghi periodo di tempo fra un caso e l'altro).

Pandemia

Situazione nella quale la malattia colpisce in breve tempo un elevatissimo numero di soggetti, interessando più aree geografiche nel mondo, in successione più o meno rapida (5).
(http://www.epicentro.iss.it).

Emergenza sanitaria

Le Norme Sanitarie Internazionali (2005) definiscono come Emergenza sanitaria pubblica che causa preoccupazione internazionale (Public health emergency of international concern – PHEIC) <<*un evento straordinario che è in grado di costituire un rischio per la salute pubblica di altri Stati attraverso la diffusione internazionale della malattia e che potenzialmente può richiedere una risposta coordinata a livello internazionale*>>.
Questa definizione sottintende una situazione con queste caratteristiche:
- seria, improvvisa, straordinaria o inaspettata;
- comporta implicazioni per la salute pubblica al di fuori dei confini nazionali dello Stato colpito;
- può richiedere un intervento internazionale immediato (6,7).

Pericolo

Proprietà di un fattore biologico, fisico, chimico di produrre un effetto dannoso alla salute.

Rischio

Stima della probabilità di effetti nocivi prodotti da un fattore di pericolo, in determinate condizioni:
- di concentrazione del fattore e
- di esposizione allo stesso

La valutazione del rischio stima:
- frequenza
- gravità
- estensione

degli effetti nocivi attesi.
(8,9,10)

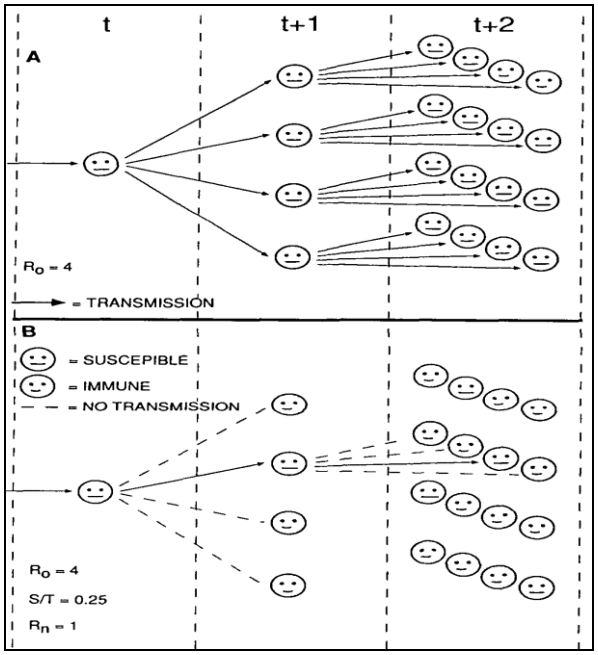
Necessità/Urgenza dei provvedimenti in tema di malattie infettive
Dipende dalle seguenti condizioni:
- trasmissibilità dell'agente infettivo
- natura dell'immunità indotta dal vaccino
- modalità di trasmissione dell'infezione
- condizioni di suscettibilità della popolazione interessata (11).

2. Immunità di gregge - Indicazioni su coperture vaccinali necessarie - Tassi di copertura vaccinale in Italia

2.1 L'immunità di gregge

L'immunità di gregge può essere definita come la resistenza di un gruppo all'attacco di un'infezione, verso la quale una grande proporzione dei membri del gruppo è immune. Ciò rende infrequente la probabilità di contagio tra soggetto infetto e soggetto suscettibile (14). Approfondiremo meglio quest'ultimo concetto più avanti.

Riportiamo a seguire uno schema in grado di illustrare significato e meccanismo dell'immunità di gregge, (da: Paul E.M. FINE. Herd immunity: history, theory, practice. Epidemiol. Rev. 1993. 15;2: 265-302) (15)



La figura illustra le implicazioni conseguenti ad un tasso di riproduzione R0=4, ogni individuo infetto ha un contatto efficace con altri 4 soggetti. Se la popolazione è completamente suscettibile (A) l'incidenza dell'infezione aumenta in modo esponenziale, fino a che l'aumento dei soggetti immuni rallenta il processo. Se il 75% della popolazione è immune solamente il 25% dei contatti potrà dare luogo ad un'infezione e il tasso di riproduzione netto diviene Rn=1

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.
In base alla teoria dell'immunità di gregge, nelle malattie infettive trasmesse da individuo a individuo, la catena dell'infezione può essere interrotta quando un gran numero di appartenenti alla popolazione sono immuni. Infatti, quanto maggiore è la percentuale di individui immunizzati, minore è la probabilità che un individuo suscettibile entri in contatto con il patogeno.
Esistono modelli matematici che possono prevedere, in base al numero dei soggetti considerati e all'infettività del microrganismo (valore di R0), la soglia minima oltre la quale "scatta" il fenomeno della protezione dell'intera popolazione

Tasso di riproducibilità (o riproduzione) (R0) o Basic Reproductive Rate

Rappresenta il numero medio di casi contagiosi secondari che sono causati da un singolo caso indice in una popolazione completamente suscettibile in assenza di strategie di controllo (12, 25).
In sostanza R0 esprime il numero medio di casi secondari prodotti da un'infezione primaria in una popolazione interamente suscettibile. Si tratta di un valore teorico in quanto il tasso di riproducibilità effettivo (R) dipende dalla frazione (x) di popolazione suscettibile all'infezione: R= R0x (25).
La soglia minima dell'immunità di gruppo varia in base all'agente patogeno considerato;per quelli a maggiore contagiosità viene considerata pari al 95%, che equivale alla necessità di avere un contatto infettivo, ovvero un contatto adeguato alla potenziale trasmissione della malattia infettiva, con almeno 20 persone per poter avere la probabilità di infezione che si sarebbe avuta prima della vaccinazione del gruppo. Il fattore 20 di diminuzione del rischio viene considerato in statistica sufficiente a garantire ragionevolmente di aver abbattuto il rischio di almeno un ordine di grandezza.

A questo concetto si collegano quelli di:
Principio di azione di massa: il corso di un'epidemia dipende dalla quota di contatti tra soggetti suscettibili e soggetti infetti (13).

Il valore del tasso di riproducibilità esprime l'andamento di una malattia infettiva, così:
per R0 < 1 si otterrà la scomparsa della malattia
per R0 = 1 si determinerà una situazione di infezione endemica
per R0 > 1 si determinerà una situazione di infezione epidemica

La tabella sottostante, tratta da un lavoro di Fine (15), fornisce stime dei valori delle soglie calcolati dai modelli matematici che tengono conto di R0 e del periodo di incubazione.
(Paul E.M. FINE. Herd immunity: history, theory, practice. Epidemiol. Rev. 1993. 15;2: 265-302)

Malattia	Periodo di contagiosità	R0 – tasso di riproducibilità*	Soglia dell'immunità di gregge**
Difterite[1]	2 - ≥ 30 gg	6 – 7	85%
Influenza[2]	1 – 10 gg	?	?
Malaria[3]	≥ 20 gg	5 – 100	80 – 99%
Morbillo[4]	7 – 16 gg	12 – 18	83 – 94
Parotite epidemica	8 – 32 gg	4 – 7	75 – 86
Pertosse[5]	5 – 35 gg	12 – 17	92 – 94
Poliomielite[6]	2 – 45 gg	5 – 7	80 – 86
Rosolia	7 – 28 gg	6 – 7	83 – 85
Vaiolo	9 – 45 gg	5 – 7	80 – 85
Tetano	Non applicabile	Non applicabile	Non applicabile
Tubercolosi[7]	Mesi - anni	?	?

*Tasso di riproduzione del caso di base
**proporzione minima di una popolazione che deve essere immunizzata per l'eliminazione dell'infezione
1 esistono portatori cronici dell'infezione

2 R0 del virus dell'influenza cambia probabilmente in modo sensibile a seconda dei diversi sottotipi
3 tutte le variabili considerate differiscono anche tra le diverse specie di Plasmodio
4 esistono stime diverse anche a seconda dei criteri utilizzati
5 risulta molto difficile definire l'immunità nei confronti della pertosse sia a livello di individuo che di popolazione. Non si dispone tuttora di buoni indicatori sierologici o immunologici di immunità protettiva. Anche l'anamnesi positiva per la malattia non è un dato sufficientemente sensibile e specifico da poter essere usato come indicatore di pregressa infezione e, quindi, di immunità naturale. Vi è evidenza che i vaccini contro la pertosse forniscono maggiore protezione contro la malattia rispetto alla protezione nei confronti dell'infezione da bordetella pertussis e che gli adulti possono essere causa di trasmissione dell'infezione senza presentare i tipici segni della malattia
6 nella valutazione della soglia dell'immunità di gregge devono essere considerate le diverse caratteristiche dei differenti vaccini anti polio
6 R0 si è ridotta nei paesi sviluppati; non è ben definito il livello di immunità protettiva

2.2 I tassi di copertura vaccinale necessari

Un documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2001 (16) individua come principali obiettivi:
1. Riduzione della metà del numero di morti annuale per morbillo entro il 2005; per ottenere tale obiettivo è necessario che la vaccinazione anti morbillo raggiunga una copertura > 90% a livello di singolo distretto (regione) e su base nazionale, con la somministrazione di almeno 1 dose all'età di 9 mesi o poco dopo.
2. Raggiungimento e mantenimento dell'interruzione della trasmissione di morbillo in ampie aree geografiche; per ottenere questo obiettivo il documento indica necessario il raggiungimento di un elevato tasso di vaccinazione >95% a livello di singolo distretto (regione) e su base nazionale.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità in un suo documento del 2003 (17) sintetizza in una tabella, di seguito riportata, i livelli di copertura vaccinale a fronte degli obiettivi che si vogliono raggiungere e delle conseguenti situazioni epidemiologiche. Il documento evidenzia come gli Stati membri della Regione europea dell'OMS possano essere classificati in tre diverse fasi (da 1° a 3°) di controllo del morbillo, sulla base dei tassi di copertura vaccinale anti morbillo e dell'attuale andamento epidemiologico della malattia. Le attività necessarie di sorveglianza di base e di indagine dei focolai epidemici dipendono dalla fase di controllo, come rappresentato in tabella.

Fase	Livello di controllo	Copertura vaccinale	Situazione epidemiologica
IIIb	Imminente eliminazione del morbillo e prevenzione della ICR	Copertura molto alta (>95%) con due dosi di vaccino anti morbillo e alta copertura con almeno una dose di vaccino anti rosolia (>90%) tra le donne in età fertile	Interruzione della trasmissione indigena di morbillo Basso livello di suscettibilità al morbillo nella popolazione Incidenza dell'SRC <1/100.000 nati vivi Basso livello di suscettibilità alla rosolia tra le donne in età fertile (<5%)
IIIa	Imminente eliminazione del morbillo	Copertura molto alta (>95%) con almeno una dose di vaccino anti morbillo	Interruzione della trasmissione indigena di morbillo Basso livello di suscettibilità al morbillo nella popolazione
II	Controllo del morbillo	Copertura alta (>90%) con due dosi di vaccino anti morbillo	Bassa morbosità con periodiche epidemie di morbillo Periodo inter-epidemico per il morbillo > 5 anni
I	Ridotto controllo del morbillo	Copertura da bassa a moderata (≤90%) con il vaccino anti morbillo	Significativa morbosità con periodiche epidemie di morbillo Periodo inter-epidemico per il morbillo ≤ 5 anni
ICR: infezione da rosolia congenita; SRC: sindrome della rosolia congenita Da: Surveillance Guidelines for Measles and Congenital Rubella Infection in the WHO European Region WHO 2003			

Un ulteriore documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2009 evidenzia come al fine di prevenire epidemie di morbillo è fondamentale che la copertura vaccinale della popolazione sia > 93 – 95% in ogni distretto (18).
Lo stesso documento riporta come gli obiettivi della copertura vaccinale dipendano dalle finalità dei programmi di controllo delle malattie infettive di ogni singola nazione.

Così in Paesi che mirano alla riduzione della mortalità per morbillo la copertura vaccinale deve essere ≥ 90% a livello nazionale e almeno ≥ 80% in ogni singolo distretto.
Nazioni che hanno come obiettivo l'eliminazione del morbillo devono raggiungere coperture vaccinali ≥ 95% con le due dosi in ogni singolo distretto.
Nel corso dell'Assemblea generale OMS svoltasi nel 2005 (2005 World Health Assembly) tutti gli Stati membri hanno approvato l'obiettivo proposto nel Global Immunization Vision and Strategy Framework di giungere entro il 2010 alla riduzione del 90% delle morti globali per morbillo, in confronto ai dati del 2000.
Quattro regioni OMS (Regione delle Americhe, Regione Europea, Regione del Mediterraneo Orientale, Regione del Pacifico Occidentale) hanno adottato come obiettivo regionale l'eliminazione del morbillo (interruzione della trasmissione del virus all'interno di definite aree geografiche).
Un altro documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2011 (19) evidenzia come per evitare che aumenti il rischio di sindrome della rosolia congenita ogni paese dovrebbe raggiungere e mantenere una copertura vaccinale anti rosolia ≥ 80%.

Nel 2012 l'OMS ribadisce in un ulteriore documento (20) come obiettivi fondamentali l'eliminazione del morbillo, della rosolia e della sindrome da rosolia congenita.
Al fine di raggiungere gli obiettivi proposti il documento indica le seguenti fasi necessarie:
Entro il 2015
- Riduzione dell'incidenza annuale di morbillo a meno di 5 casi per milione e mantenimento del livello raggiunto;
- Raggiungimento a livello nazionale di almeno una copertura del 90% con la prima dose routinaria di vaccini contenenti anti morbillo (o anti morbillo e anti rosolia) e oltrepassare una copertura dell'80% a livello di singoli distretti (unità amministrative);
- Raggiungimento di una copertura di almeno il 95% con vaccino anti morbillo, anti morbillo e anti rosolia o anti morbillo-rosolia-parotite nel corso di apposite campagne vaccinali presso i diversi distretti;
- Definizione dell'obiettivo dell'eliminazione della rosolia e della sindrome da rosolia congenita in almeno altre tre regioni WHO;
-Definizione di una data per l'eliminazione globale del morbillo.
Entro il 2020
- Mantenimento degli obiettivi 2015;
- Raggiungimento di una copertura di almeno il 95% sia con la prima che con la seconda dose di vaccino anti morbillo in ogni distretto e a livello nazionale;
- Definizione di una data per l'eradicazione a livello mondiale della rosolia e della sindrome da rosolia congenita.

L'European Vaccine Action Plan 2015-2020 (21) indica la necessità di raggiungere una copertura ≥ 95% per il ciclo a tre dosi del vaccino DTP (anti difterite-tetano-pertosse), con l'obiettivo che entro il 2020 il 90% dei paesi della regione europea (48 su 53) abbiano raggiunto tale livello di copertura vaccinale. Altri obiettivi previsti dal piano sono il controllo dell'infezione da epatite B, l'interruzione nel 2015 della trasmissione di morbillo e rosolia con durata superiore ai 12 mesi e nel 2018 la conferma dell'eliminazione di rosolia e morbillo, il ritorno entro il 2018 dell'assenza di trasmissione del virus selvaggio della poliomielite nella regione europea.

Tuttavia, anche in Paesi con elevata copertura vaccinale è possibile l'insorgenza di focolai, in genere piccoli, di malattie prevenibili da vaccino, in genere legati a casi importati che incontrano sacche di bassa copertura vaccinale che possono persistere in alcune zone per vari motivi (22,23,24).

2.3 Coperture vaccinali ed effetto gregge per diverse malattie

Per quanto riguarda le coperture vaccinali abbiamo visto come il valore scelto possa variare a seconda della malattia infettiva (ad esempio modalità di trasmissione e infettività), del vaccino (efficacia), dell'età del gruppo di popolazione considerata (ad es. influenza) e dell'obiettivo posto (riduzione mortalità o interruzione della trasmissione).

I tassi di copertura critica per l'immunità di gregge corrispondono alla proporzione minima della popolazione che deve essere immunizzata per l'eliminazione dell'infezione (15).

Poiché per nessun vaccino al momento si è evidenziata una efficacia del 100% sia a breve che, soprattutto, nel lungo tempo è evidente come la copertura del 100% non possa essere un obiettivo realistico.

Inoltre, come vedremo, non per tutte le vaccinazioni il tasso critico risulta essere lo stesso.

Mentre per il tetano, la cui spora sopravvive a lungo nell'ambiente e ha una trasmissione non interumana, la copertura vaccinale ha fondamentalmente un significato solo per l'individuo e non per la comunità, per la maggior parte delle malattie infettive maggiore è la copertura vaccinale non solo sarà maggiore la protezione dei singoli individui vaccinati ma aumenterà anche la protezione dei soggetti che non possono essere vaccinati. Così nel caso del morbillo, al fine di ottenere un'efficace prevenzione della diffusione della malattia è necessario raggiungere un elevato tasso di diffusione della vaccinazione.

Infatti, ricordiamo come il corso di un'epidemia dipenda dalla quota di contatti tra suscettibili ed infetti e come il tasso di riproduzione (R0) (numero di casi secondari prodotti da un'infezione primaria) dipenda dalla frazione di popolazione suscettibile all'infezione.

Le strategie per prevenire e controllare le malattie infettive sono le seguenti (25):
- riduzione del tasso di contatto (ricerca del caso fonte e suo isolamento, ricerca dei contatti e misure di quarantena e di modifica delle abitudini)
- riduzione dell'infettività (trattamento farmacologico, vaccinazione)
- riduzione dei soggetti suscettibili (vaccinazione, immunoglobuline)
- interruzione della trasmissione (controllo dell'infezione)
- identificazione e controllo dei serbatoi/sorgente dell'infezione (controllo dei vettori dell'infezione, disinfestazione ambientale)
- riduzione della prevalenza delle sorgenti di infezione (identificazione e controllo delle sorgenti di infezione)
- riduzione della durata dell'infettività (trattamento farmacologico, vaccinazione)
- incremento dell'immunità di gregge – herd immunity (vaccinazione).

Riportiamo nelle tabelle che seguono alcune stime del tasso di riproduzione (R0) e delle necessità di copertura vaccinale per ottenere una protezione di popolazione (tasso critico di copertura)

Tasso di riproduzione e tasso critico di copertura vaccinale necessario per ottenere l'herd immunity		
Infezione	Tasso di riproduzione	Tasso critico di copertura vaccinale %
Morbillo	15 - 17	92 – 95
Pertosse	15 – 17	92 – 95
Parotite	10 – 12	90 – 92
Rosolia	7 – 8	80 – 87
Difterite	5 – 6	80 – 85
Poliomielite	5 - 6	80 – 85

Da: Nokes DJ, Anderson RM. Vaccine safety versus vaccine efficacy in mass immunisation programmes. Lancet. 1991 Nov 23;338(8778):1309-12 (26).

Tasso stimato di riproduzione (R0) e soglia per l'immunità di gregge (HIT) di alcune malattie infettive			
Malattia	Via di trasmissione	R0	HIT
Morbillo	Aerea	12 – 18	92 – 95%
Pertosse	Droplet	12 – 17	92 – 94%
Difterite	Saliva	6 – 7	83 – 86%
Rosolia	Droplet	6 – 7	83 – 86%
Vaiolo	Droplet	5 – 7	80 – 86%
Poliomilite	Oro-fecale	5 – 7	80 – 86%
Parotite	Droplet	4 – 7	75 – 86%
SARS	Droplet	2 – 5	50 – 80%
Ebola (Ebola virus epidemic in West Africa)	Contatto con liquidi biologici	1.5 – 2.5	33 – 60%
Influenza (influenza pandemics)	Droplet	1.5 – 1.8	33 – 44%

Da History and Epidemiology of Global Smallpox Eradication. From the training course titled "Smallpox: Disease, Prevention, and Intervention". The Centers for Disease Control and Prevention and the World Health Organization. Slide 17. Retrieved 13 March 2015 (27); Biggerstaff M; Cauchemez S; Reed C. Gambhir M. Finelli L. (2014). "Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: A systematic review of the literature". BMC Infectious Diseases. 14: 480 (28); Wallinga J, Teunis P (2004). "Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures". American Journal of Epidemiology. 160 (6): 509–16 (29); Althaus C. L. (2014). "Estimating the Reproduction Number of Ebola Virus (EBOV) During the 2014 Outbreak in West Africa". PLoS Currents (30).

Soglia dell'immunità di gregge per alcune malattie prevenibili con il vaccino				
			Livelli di immunizzazione	
Malattia	R0	Immunità di gregge	1999 19-35 mesi	1997-1998 età prescolare
Difterite	6 - 7	85%*	83%*	9%
Morbillo	12 - 18	83 – 94%	92%	96%
Parotite	4 - 7	75 – 86%	92%	97%
Poliomielite	5 - 7	80 – 86%	90%	97%
Rosolia	6 - 7	83 – 85%	92%	97%
Vaiolo	5 - 7	80 – 85%	-	-

*4 dosi

Da: CDC: Epid. Rev. 1993;15: 265-302 (15); Am.J.Prev. Med. 2001;20(4S):88-153 (31); MMWR 2000; 49 (SS-9); 27-38 (33).

Valori di R0 per alcune malattie infettive	
Malattia	R0
Morbillo	12 – 18
Pertosse	12 – 17
Difterite	6 – 7
Vaiolo	5 – 7
Poliomielite	5 – 7
Rosolia	5 – 7
Parotite epidemia	4 – 7
HIV/AIDS	2 – 5
SARS	2 – 5
Influenza	2 – 3
Ebola	1.3 – 2.0
Febbre gialla	1.2 – 6.8

Da: Milligan GN, Barret ADT Vaccinology An Essential Guide Wiley Blackwell 2015 (34)

Valori di soglia dell'immunità di gregge per alcune malattie infettive	
Malattia	Soglia dell'immunità di gregge
Malaria	90
Morbillo	90 – 95
Pertosse	90 – 95
Varicella	85 – 90
Parotite epidemica	85 – 90
Rosolia	82 – 87
Poliomielite	82 – 87
Difterite	82 – 87
Scarlattina	82 – 87
Vaiolo	70 – 80

Da: Milligan GN, Barret ADT Vaccinology An Essential Guide Wiley Blackwell 2015
Ricordiamo che come già riportato il numero riproduttivo effettivo (R) è il prodotto del numero produttivo di base (tasso di riproduzione - R0) per il numero della popolazione suscettibile (x): R= R0x
La formula per calcolare la soglia dell'immunità di gregge è: 1- (1/R0) = (R0-1)/R0.

Il termine herd immunity (immunità di gregge) può rivestire significati diversi in quanto alcuni Autori intendono con questo termine la proporzione degli individui immuni tra gli individui di una popolazione, mentre altri Autori fanno riferimento ad una particolare percentuale di individui immuni di una popolazione che rappresenta una soglia in grado di portare alla riduzione dell'incidenza di una determinata infezione. Infine, immunità di gregge ha per altri il significato di un definito pattern di immunità che dovrebbe proteggere una popolazione da nuove infezioni. In ogni caso il concetto di immunità di gregge implica che il rischio di infezione tra gli individui suscettibili in una popolazione è diminuito dalla presenza e vicinanza di soggetti immuni (detta anche protezione indiretta o effetto gregge).

Come abbiamo visto alcuni vaccini sono in grado di fornire una protezione migliore rispetto ad altri e alcuni agenti infettivi hanno una capacità infettante (tasso di riproducibilità) più elevato rispetto ad altri.
Per ridurre la diffusione di malattie che presentano un elevato tasso di riproduzione risulta necessario il raggiungimento di tassi di vaccinazione elevati o molto elevati ma differenti a seconda delle caratteristiche dell'agente infettante e dello specifico vaccino.

L'immunità di gregge per alcune delle malattie prevenibili da vaccino

Vaiolo

Il vaiolo presenta un basso tasso di riproducibilità, come evidenziato dalle tabelle precedentemente presentate. La storia dell'eliminazione del vaiolo ha dimostrato come il vaiolo è scomparso prima nei paesi ove la densità dei soggetti suscettibili (non vaccinati) è scesa sotto il livello di 10 persone per km^2, che corrisponde ad una percentuale di copertura vaccinale dell'80% nelle popolazioni con densità inferiore a 50 persone per km^2. L'infezione vaiolosa si è mantenuta più a lungo nei paesi a maggiore densità di popolazione come Nigeria (54 persone per km^2), Pakistan (83 persone per km^2), India (175 persone per km^2), Bangladesh (502 persone per km^2). Considerando come soglia per l'eliminazione dell'infezione il valore di 10 persone suscettibili per km^2 in Bangladesh sarebbe stata necessaria una copertura vaccinale del 98%, oggettivamente irraggiungibile. In questo caso il risultato dell'eliminazione del virus del vaiolo dalla popolazione del Bangladesh, come di altri paesi ad elevata densità di popolazione, fu raggiunto modificando la strategia vaccinale, adottando, in alternativa alla vaccinazione di massa, una politica di ricerca dei casi attivi, di identificazione dei contatti e di interruzione della catena di trasmissione interindividuale attraverso l'isolamento degli individui infetti e con una strategia di vaccinazione ad anelli

concentrici consistente nella vaccinazione di tutti i contatti dei soggetti ammalati di vaiolo e di tutti i soggetti venuti a stretto contatto con i contatti dei malati. In sostanza vaccinando tutti coloro che erano stati o potevano essere stati esposti a pazienti affetti da vaiolo. In questo modo mentre in Europa e nel Nord America il vaiolo è stato controllato ed eliminato mediante programmi di vaccinazione di massa (elevato tasso di copertura vaccinale) negli altri paesi è stato necessario adottare una politica più impegnativa con una sorveglianza attenta, rapida e con il costante svolgimento di indagini epidemiologiche sui casi, spostando il fulcro delle attività di prevenzione dalla popolazione agli individui. In questo modo in data 27 ottobre 1979 l'OMS ha potuto dichiarare il raggiungimento dell'eradicazione del vaiolo.
La storia dell'eliminazione del vaiolo è, pertanto, in grado di dimostrare sia la validità che i limiti dell'immunità di gregge (15,35,36).

Morbillo

Il morbillo presenta una elevata capacità infettante con conseguente elevato tasso di riproduzione.
Esemplifica in modo estremamente chiaro questa elevata infettività la definizione di contatto con caso di morbillo << *colui che è stato nella stessa stanza o zona servita dallo stesso sistema di aerazione, nello stesso periodo di tempo di un paziente con morbillo o per più di un'ora dopo che il paziente ha lasciato la stanza/zona>>* (Regione Emilia Romagna A.S.R. Dossier 123-2006 Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Sorveglianza e controllo. Rischio Infettivo Bologna, 2006) (37).
Già nel 1989 l'Advisory Committee on Immunization Practice (US Public Health Service) ha espresso la raccomandazione che tutti i bambini americani ricevessero due dosi di vaccino antimorbillo (a 15 mesi e all'ingresso a scuola) con lo scopo di aumentare al massimo la copertura e ridurre il numero dei possibili fallimenti della prima o seconda vaccinazione da circa il 5% a meno dell'1%. Circa 3 individui su 100 che sono vaccinati con due dosi di MPR potranno comunque prendere il morbillo se esposti al virus, tuttavia è molto probabile che la loro malattia sia di lieve entità e che gli stessi meno facilmente siano in grado di trasmettere la malattia ad altri individui.
L'incidenza dei casi di morbillo è scesa da 71 casi/100.000/anno in presenza di una copertura vaccinale con 1 dose di vaccino tra 0 e 39% ad una incidenza di 1 caso/100.000/anno in presenza di una copertura vaccinale del 90 - 100%. Per ottenere un'immunità di gregge efficace nei confronti del morbillo, a causa dell'elevato tasso di riproduzione (R0) appare necessaria una elevata copertura vaccinale ≥ 95%.

Rosolia

Come precedentemente visto la rosolia risulta meno trasmissibile rispetto al morbillo e, pertanto, per la sua eliminazione potrebbe essere sufficiente una soglia minore di immunità di gregge. Di notevole importanza nel caso della rosolia è il problema della sindrome da rosolia congenita. Si è evidenziato come una bassa copertura vaccinale dei bambini di entrambi i sessi potrebbe risultare peggiore che l'assenza della vaccinazione. Infatti, una bassa copertura vaccinale potrebbe determinare un effetto dannoso riducendo la trasmissione del virus della rosolia ad un livello tale per cui la proporzione delle donne in età fertile suscettibili al virus della rosolia e, quindi, il numero dei conseguenti casi di sindrome della rosolia congenita incrementa in modo significativo. La maggior parte dei soggetti che non rispondono alla componente anti rosolia della prima dose del vaccino MPR sembra riuscire ad immunizzarsi dopo la seconda dose del vaccino MPR.

Parotite epidemica

Un sistema di sorveglianza routinaria della parotite epidemica è stato attivato negli USA dal 1968. I dati raccolti evidenziano come la malattia ha subito una brusca riduzione nei 9 anni tra l'introduzione del vaccino e un suo impiego diffuso. I casi di parotite risultano oggi ridotti del 95% dall'introduzione della vaccinazione. Poiché la diffusione della vaccinazione antiparotite ha raggiunto questo livello solo di recente tra i bambini che iniziano la scuola, la diffusione della vaccinazione tra i bambini in età prescolare risulta ben inferiore a questa percentuale e la protezione data dal vaccino (efficacia) risulta probabilmente inferiore al 90%. La marcata riduzione dell'incidenza della parotite è sensibilmente maggiore di quella che ci

si aspetterebbe dalla sola protezione diretta (vaccinazione). Questa riduzione dei casi di parotite risulta, quindi, rimarcare la protezione indiretta dei soggetti suscettibili tramite l'immunità di gregge.
Un'elevata copertura vaccinale contro la parotite è in grado di limitare l'entità, la durata e la diffusione di possibili focolai di parotite (15,38).

Pertosse

La presenza di immunità nei confronti della Bordetella pertussis risulta di difficile valutazione, sia nel singolo individuo che nella popolazione. Ad oggi non vi sono marcatori sierologici o altri indici immunologici in grado di definire con sufficiente certezza la presenza di immunocompetenza nei confronti della pertosse. D'altro canto, un'anamnesi positiva per la malattia non risulta sufficientemente sensibile e specifica da poter rappresentare un buon indicatore di pregressa infezione e della successiva immunizzazione naturale. Il vaccino antipertosse sembra fornire maggiore protezione nei confronti della malattia che dell'infezione da bordetella pertussis e, pertanto, soggetti adulti possono partecipare alla trasmissione dell'infezione senza presentare il quadro clinico caratteristico della malattia. Risulta pertanto difficile stabilire la soglia dell'immunità di gregge per questa malattia. Tuttavia, il tasso di riproducibilità risulta simile a quello del morbillo, con conseguente soglia dell'immunità di gregge attorno al 93%. Considerazioni in merito alla trasmissione età dipendente della malattia hanno portato ad abbassare la soglia dell'immunità di gregge all'88% assumendo, però, che l'immunità acquisita non si riduca nel tempo, cosa non vera. Rimane pertanto un'incertezza nella definizione della soglia dell'immunità di gregge, che comunque sembra posizionarsi vicino al valore di soglia per il morbillo.
Non risulta possibile fare affidamento solo sull'immunità di gregge per proteggere la popolazione dalla pertosse in quanto la pertosse si diffonde molto facilmente, la protezione indotta dal vaccino diminuisce nel tempo e il vaccino acellulare non è in grado di prevenire la colonizzazione delle prime vie aeree da parte della bordetella pertussis (in assenza di alcuna sintomatologia) o di impedire la trasmissione del battere. La vaccinazione rappresenta, comunque, il mezzo più efficace per proteggere dalla pertosse. È importante che ognuno si vaccini per proteggere sé stesso.
Un effetto di immunità di gregge è stato evidenziato da numerosi studi;, così dopo l'introduzione in Svezia del vaccino acellulare si evidenziò una netta riduzione dei casi di isolamento della bordetella anche in bambini non vaccinati.
È interessante notare come dopo 30 anni di intensa attività di immunizzazione dei bambini c'è stata nell'ultimo decennio un incremento dei casi di pertosse tra gli adulti, con conseguente incremento del rischio di mortalità tra i bambini più piccoli. La ripresa della pertosse negli adulti è probabilmente conseguente ad una serie di fattori quali la riduzione nel tempo dell'immunità indotta da vaccino in assenza di una riattivazione dell'immunità (booster) da esposizione familiare, la riduzione dell'efficacia del vaccino nei confronti di nuovi ceppi di bordetella pertussis, la maggiore sensibilità dei test diagnostici.
La maggior parte delle morti correlate alla pertosse si verifica in bambini di età inferiore ai tre mesi, inoltre è stato evidenziato come la più probabile fonte di infezione nei bambini sia rappresentata dai fratelli (41%), dalle madri (38%) e dai padri (17%). Pertanto, al fine di fornire una maggiore protezione dei bambini attraverso l'effetto gregge è indicato implementare un programma di richiamo decennale negli adulti.
In Giappone nel 1974 circa l'80% dei bambini era vaccinato nei confronti della pertosse. In quell'anno si sono registrati solo 349 casi di pertosse e nessuna morte correlata alla pertosse. Successivamente il tasso di vaccinazione si ridusse in modo drammatico fino a scendere al 10% dei bambini. Nel 1979 si registrarono oltre 13.00 casi di pertosse, con 41 morti. In seguito alla ripresa del programma di vaccinazione routinaria il numero dei casi di malattia diminuì sensibilmente e rapidamente (15,39,40,41).

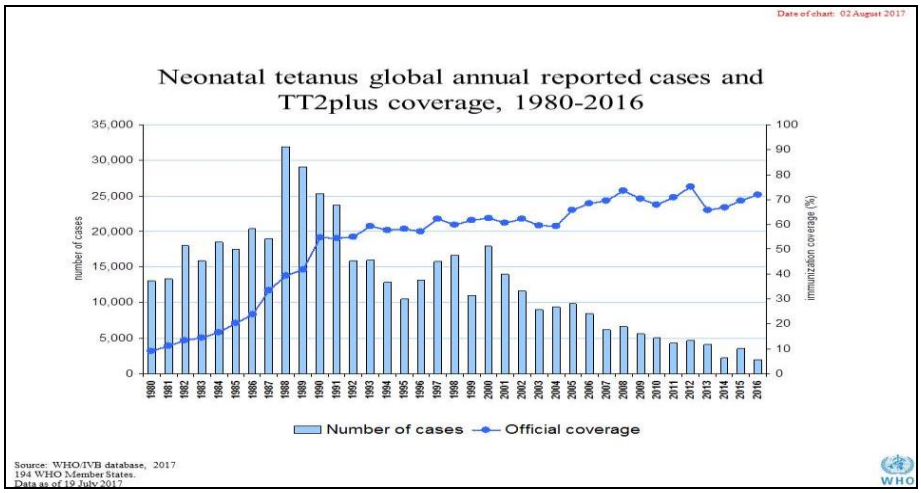
Difterite

Negli Stati Uniti l'incidenza della difterite diminuì già nei primi anni del secolo scorso ma tale riduzione fu indubbiamente accelerata dall'introduzione e diffusione del vaccino contenente l'anatossina difterica nei primi anni '40. Poiché la vaccinazione di meno del 90% dei bambini ha portato ad una riduzione di oltre il 99,9% dei casi di malattia, si potrebbe concludere che è stata raggiunta la soglia dell'immunità di gregge. Studi di sierologia hanno dimostrato che i titoli anticorpali indotti dall'anatossina difterica si riducono con il

passare del tempo e con l'età. Indagini condotte nei paesi sviluppati hanno evidenziato un ampio range nella prevalenza di titoli anticorpali protettivi negli adulti (dal 50 al 80%), portando di conseguenza all'indicazione che gli adulti dovrebbero ricevere dosi di richiamo del vaccino antidifterico.
L'immunità di gregge determinante una protezione indiretta richiede che si instauri un'immunità nei confronti dell'infezione. Tuttavia, poiché l'anatossina antidifterica non è un costituente normale del Corynebacterium diphteriae l'immunità indotta dalla vaccinazione potrebbe non fornire protezione contro l'infezione. Di conseguenza non ci dovrebbe essere evidenza di immunità di gregge. Ma ciò evidentemente contrasta con i tassi estremamente ridotti di casi di difterite rilevati nelle ultime decadi. La risoluzione di questo apparente paradosso consegue al fatto che verosimilmente la trasmissione del bacillo della difterite avviene in modo molto più efficace da casi clinici che da portatori asintomatici. Pertanto, la vaccinazione fornisce protezione nei confronti della trasmissione dell'infezione e non (o più che) nei confronti del serbatoio dell'infezione (15,42).

Tetano

Il tetano non è una malattia trasmissibile da uomo a uomo e, pertanto, la vaccinazione non determina una protezione indiretta nel senso di riduzione delle possibili fonti di infezione. Attenendosi strettamente alla definizione di immunità di gregge si può, quindi, affermare che questa non risulta importante nel caso del tetano e non è raggiungibile. In sostanza non esiste una percentuale soglia diversa dal 100%, ammettendo che questa possa essere raggiunta, di soggetti immunizzati in grado di assicurare l'assenza di casi di tetano in una popolazione.
Risulta difficile determinare l'importanza dell'introduzione e della successiva diffusione della vaccinazione nel raggiungimento degli attuali livelli di diffusione della malattia, in quanto l'incidenza del tetano risultava in via di diminuzione prima della diffusione della vaccinazione, a causa delle ridotte occasioni di esposizione (meno persone a contatto diretto con il suolo e le feci animali che costituiscono il primo serbatoio del bacillo del tetano) e della diffusione dell'impiego del siero antitetanico nel trattamento delle ferite a rischio. Tuttavia, la vaccinazione delle madri determina una protezione indiretta del neonato, in quanto durante la gravidanza gli anticorpi antitetano sono trasmessi al feto attraverso la placenta, proteggendo così il neonato dal rischio del tetano neonatale. Il tetano neonatale costituiva un importante problema di salute su scala mondiale in quanto i casi di tetano a livello mondiale sono riferibili per la maggior parte a casi di tetano neonatale. Nel 1989 l'OMS dichiarò l'intento di giungere alla scomparsa del tetano neonatale entro il 1995. Nel 2016 sono stati riportati 1.996 casi di tetano neonatale e dal 2011 al 2016 sono state registrate 61.000 decessi per tetano neonatale, e solo il 72% delle donne in gravidanza presentavano una copertura vaccinale nei confronti del tetano. Sempre nel 2016 sono stati riportati un totale di 13.502 casi di tetano, con una mortalità dal 2011 al 2016 stimata di 72.600 casi e una copertura vaccinale dell'86%. La forma più comune di tetano è quella della malattia generalizzata (80%) con tassi di mortalità del 10 – 20 %. A tutto oggi 1 o 2 su 10 casi di tetano risultano fatali (15,43,44).
Riportiamo a seguire il grafico dei casi di tetano neonatale tra il 1980 e il 2016 in rapporto alle coperture vaccinali (OMS 2017) (45).



Poliomielite

Le caratteristiche ecologiche e di immunità di gregge dei poliovirus dipendono in modo significativo dai livelli di igiene. L'età media dell'infezione da poliovirus varia da meno di 2 anni in aree con scarsa igiene nei paesi in via di sviluppo a oltre 10 anni nei paesi sviluppati con condizioni igieniche migliori. Così il tasso di riproduzione varia tra 5 e 30 e la soglia dell'immunità di gregge vara tra 80 e 97% in base al livello di igiene.
Importanza rivestono anche alcune differenze tra i due vaccini antipolio disponibili: il vaccino vivo orale (OPV) e il vaccino inattivato (IPV).
Il vaccino vivo determina una maggiore immunità a livello intestinale (mediata dalle IGA), rispetto al vaccino inattivato, che invece induce una protezione maggiormente diretta contro la diffusione tissutale e la malattia. Tuttavia, rispetto ai soggetti non vaccinati, nei soggetti vaccinati con il vaccino inattivato si ottiene una riduzione dell'escrezione fecale ed orofaringea del virus. Pertanto, anche il vaccino inattivato è in grado di fornire una protezione nei confronti della trasmissione del virus. La maggiore propensione del vaccino inattivato a ridurre l'escrezione orofaringea del poliovirus potrebbe essere particolarmente importante nelle popolazioni con livelli igienici più alti, dove la trasmissione per via respiratoria del poliovirus è più importante rispetto ad aree con condizioni igieniche scadenti, nelle quali la trasmissione virale avviene prevalentemente per via oro-fecale.
Il virus vaccinico vivo è eliminato con le feci e per via orofaringea in quantità sufficiente da essere trasmesso ai contatti dei soggetti vaccinati. Questa caratteristica, specifica del vaccino vivo, determina una protezione indiretta dei soggetti non vaccinati, in pratica vaccinando in modo inapparente coloro che non sono stati sottoposti alla vaccinazione. La frequenza con la quale si diffonde il vaccino antipolio vivo orale dipende dalle abitudini igieniche e dalla contiguità dei contatti, variando in modo significativo tra le diverse popolazioni, con maggiore prevalenza tra i gruppi con livello socioeconomico più basso. In questo senso la proporzione di soggetti immunizzati in una popolazione vaccinata con il virus vivo orale dipende da tre fattori: la diffusione della vaccinazione, l'efficacia del vaccino e la trasmissione del virus vaccinico. Purtroppo, a contrastare queste utili caratteristiche del vaccino vivo orale vi è la possibilità che il virus vivo del vaccino antipolio orale si virulenti e dia luogo in una piccola percentuale dei contatti alla malattia paralitica, rischio stimato essere dell'ordine di 1 caso per milione di dosi di vaccino somministrate.
Al di là dell'evidenza di una ridotta escrezione fecale del virus nei soggetti vaccinati con vaccino inattivato c'è l'evidenza epidemiologica che il vaccino antipolio inattivato determina una protezione indiretta. Così nazioni che hanno utilizzato solo il vaccino inattivato hanno raggiunto la virtuale eliminazione del virus selvaggio per lunghi periodi.
Il vaccino inattivato protegge quasi tutti i bambini (99 su 100) vaccinati con un ciclo completo (4 dosi).
La Regione Europea dell'OMS è stata dichiarata libera dalla Poliomielite il 21 giugno 2002. La copertura vaccinale in Italia è soddisfacente; nell'anno 2000, secondo i dati ottenuti dal Ministero della Salute dalle singole Regioni è di circa il 96%. Tale alto livello di copertura vaccinale è confermato da uno studio

sierologico effettuato su un numero rappresentativo di bambini e adulti (circa 10.000) che ha mostrato titoli anticorpali protettivi per i tre sierotipi di poliovirus. Non si sono osservate differenze fra le varie Regioni.
La poliomielite colpisce principalmente bimbi sotto i 5 anni di età, 1 infezione ogni 200 porta ad una paralisi irreversibile. Tra i soggetti con paralisi una percentuale tra il 5 e il 10 % muore per paralisi dei muscoli respiratori. I casi di poliomielite sono diminuiti di oltre il 99% dal 1988, da una stima di 350.000 casi/anno a 37 casi riportati nel 2016. In conseguenza dello sforzo a livello mondiale di eradicare la malattia mediante l'immunizzazione diretta oltre 16 milioni di individui sono stati salvati dalla paralisi. Tuttavia, finché rimane anche un solo bimbo infetto i bambini di tutti i paesi risultano a rischio di contrarre la poliomielite. La mancata eradicazione a livello mondiale della poliomielite potrebbe causare a livello mondiale circa 200.000 nuovi casi all'anno entro i prossimi 10 anni (15,46,47,48).

Influenza

A causa della variabilità genetica dei virus influenzali, manifestata dalle variazioni negli antigeni emoagglutinina e neuroaminidasi, e della persistenza dei virus in diverse specie di vertebrati non sembra possibile giungere all'eliminazione dell'influenza. D'altro canto, proprio l'immunità di gregge è stata indicata come possibile spiegazione per le variazioni del profilo dei virus influenzali nella popolazione umana con scomparsa di specifici sottotipi antigenici. Benché l'eradicazione dei virus influenzali di tipo A sia impossibile il controllo di questi virus attraverso la vaccinazione rappresenta un'importante attività di sanità pubblica nei paesi con maggiore benessere. Diverse sono le strategie vaccinali messe in discussione alla luce della variabilità antigenica dei virus, della rapida diffusione con importanti epidemie e del serio impatto in termini di assenze per malattia tra i lavoratori e di mortalità nelle persone anziane. Una strategia vaccinale seguita per diversi anni in Giappone è quella di concentrare le vaccinazioni nei bambini in età scolare, in quanto la trasmissione dei virus influenzali all'interno delle classi porta ad una rapida diffusione dei virus nella comunità e nelle famiglie dove vi possono essere soggetti più suscettibili. Vi è evidenza dell'efficacia di questo approccio con una immunità di gregge selettiva. Tuttavia, negli USA come nella maggior parte dei paesi la strategia vaccinale è stata mirata alla protezione di particolari gruppi a maggiore rischio e non ad una protezione di gregge indiretta attraverso una riduzione della trasmissione.,
Gli studi più recenti evidenziano come la vaccinazione antiinfluenzale riduca il rischio della malattia in una percentuale variabile tra il 40 e il 60% tra l'intera popolazione quando la composizione antigenica del vaccino è ben correlata ai virus circolanti. In generale la vaccinazione antiinfluenzale risulta più efficace nei confronti dei virus dell'influenza B e dell'influenza A (H1N1), mentre risulta meno efficiente contro I virus dell'influenza A (H3N2).
Vi sono dati in grado di evidenziare come una immunità di gregge conseguente alla vaccinazione dei bambini sia in grado di proteggere i gruppi più a rischio della popolazione (49,15,50).

Tubercolosi

Nonostante il diffuso uso della vaccinazione anti tubercolare (BCG) e una buona evidenza della sua capacità di fornire una discreta protezione nei confronti della malattia polmonare in alcune popolazioni, ma non in tutte, non vi è evidenza sufficiente che l'uso del BCG abbia ridotto il rischio di infezione da micobatterio tubercolare nelle diverse popolazioni. In assenza di definitive e chiare conoscenze della natura della risposta immunitaria alla tubercolosi non appare di alcuna utilità considerare le possibili implicazioni di una teorica immunità di gregge (15).

Malattia da Haemophilus influenzae tipo b

L'esperienza scandinava ha dimostrato come con il vaccino contro l'Haemophylus influenzae tipo b coniugato un effetto gregge possa essere già raggiunto con una diffusione della vaccinazione del 50% nei bambini di età inferiore ai 5 anni (50).

Malattia da Pneumococco
È stato documentato come le persone anziane abbiano ricevuto un beneficio indiretto dall'introduzione del vaccino antipneumococcico coniugato nei bambini, dimostrando l'esistenza di un significativo effetto gregge con una riduzione del 49% della malattia pneumococcica invasiva nell'anziano (50).

Gastroenterite da Rotavirus
L'infezione naturale causata da un singolo sierotipo di rotavirus nel bambino è in grado di determinare una protezione contro successive infezioni sia dello stesso sierotipo che di sierotipi differenti; così la vaccinazione contro alcuni sierotipi di rotavirus è in grado di indurre protezione contro molteplici sierotipi di rotavirus. Con una copertura vaccinale stimata di circa il 50% con il vaccino pentavalente, è stata documentata una riduzione dell'87% dei casi di gastroenterite da rotavirus. Sulla base di modelli matematici la protezione aggiuntiva nei confronti delle gastroenteriti da rotavirus indotta dall'effetto gregge determinato dal vaccino è stata stimata essere del 25%, 22% e 20% con tassi di copertura vaccinale rispettivamente del 70%, 90% e 95% (50).

In sintesi, un effetto immunità di gregge è accertato per poliomielite, rosolia, parotite epidemica, difterite e varicella.
Dati non conclusivi sono riferiti alla pertosse, in particolare a causa della possibile ridotta durata della protezione indotta dal vaccino, benché con il vaccino acellulare si siano evidenziati risultati migliori.

Meningococco
Dati più contrastanti e ancora incerti sono riferiti all'infezione da meningococco; in particolare risulta critica la valutazione della capacità dei vaccini di offrire protezione nei confronti della colonizzazione nasofaringea della neisseria e della sua trasmissione. In questo senso i vaccini coniugati sembrano dare risposte più efficaci rispetto ai vaccini polisaccaridici.
Nella fascia di età tra gli 11 e i 19 anni l'incidenza della malattia meningococcica causata dai sierogruppi C, Y, e W si è ridotta dell'80% da quando il vaccino antimeningococcico coniugato è offerto agli adolescenti. Non è stata rilevata una simile riduzione dei casi nei gruppi che non ricevono routinariamente la vaccinazione. Questi dati sembrano confermare come il vaccino coniugato fornisca protezione ai soggetti vaccinati ma non riesca a fornire, tramite un'immunità di gregge, una protezione ai soggetti non vaccinati (51).

In definitiva, la herd immunity appare, quindi, poter essere certamente un effetto importante delle vaccinazioni ma è necessario considerare diversi fattori quali tipo di malattia infettiva, tipo di vaccino, popolazione alla quale è erogato il vaccino prima di poter accertare l'esistenza e la soglia del fenomeno dell'immunità di gregge (52,50,53,54).

2.4 Alcuni tassi di copertura vaccinale a livello mondiale

Il documento WHO Immunization coverage. Fact sheet Updated July 2017 (55) evidenzia a livello mondiale i seguenti tassi di copertura relativi al 2016:

Haemophilus influenzae tipo b: la copertura vaccinale con il ciclo di tre dosi è stimata essere a livello mondiale del 70%, con importanti variazioni da area ad area, così nelle Americhe è stimata una copertura del 90%, mentre è solo del 25% nella regione del Pacifico Occidentale e del 56% nella regione del Sud-Est Asiatico.
Epatite B: la copertura a livello globale con le tre dosi del ciclo primario risulta essere del 84% e raggiunge il 92% nella regione del Pacifico Occidentale. In 101 nazioni è stata introdotta la vaccinazione con una dose di anti epatite B entro le prime 24 ore dalla nascita con una copertura globale del 39%.

Febbre gialla: alla fine del 2016 il vaccino contro la febbre gialla è stato introdotto nei programmi di immunizzazione routinaria dei bambini in 35 nazioni delle 42 a rischio per la febbre gialla in Africa e nel continente americano. In questi 42 paesi a rischio si valuta una copertura vaccinale globale del 42%.
Morbillo: alla fine del 2016 l'85% dei bambini aveva ricevuto una dose di vaccino anti morbillo entro il secondo anno di vita, 164 nazioni hanno introdotto una seconda dose di vaccino anti morbillo nel ciclo routinario di immunizzazione e il 64% dei bambini aveva ricevuto due dosi di vaccino come previsto dai piani vaccinali nazionali.
Meningite: entro la fine del 2016 sono stati vaccinati oltre 260 milioni di persone nei Paesi africani con il vaccino MenAfriVac.
Il papilloma virus umano (HPV) è la causa dell'infezione più frequente dell'apparato riproduttivo e può essere causa del carcinoma della cervice uterina e di altri tumori e delle verruche genitali in entrambi i sessi. Nel corso del 2016 il vaccino contro l'HPV è stato introdotto in 74 nazioni.
Parotite epidemica: entro la fine del 2016 il vaccino anti parotite è stato introdotto in modo esteso in 121 nazioni.
Pneumococco: alla fine del 2016 la copertura globale è stimata essere del 42%.
Poliomielite: nel 2016 a livello mondiale l'85% dei bambini aveva ricevuto tre dosi di vaccino. L'obiettivo dell'eradicazione della poliomielite aveva condotto alla scomparsa del virus in tutti i paesi tranne che in Afghanistan, Pakistan e Nigeria. Tuttavia, le nazioni polio-free sono state reinfettate da virus importati e tutte le nazioni oggi rimangono a rischio fino a che la poliomielite non sarà del tutto eradicata.
Rosolia: alla fine del 2016 il vaccino anti rosolia risulta introdotto in 152 paesi con una copertura globale del 47%.
Rotavirus: alla fine del 2016 il vaccino contro il rotavirus risulta introdotto in 90 Paesi ed è stata stimata come a livello mondiale sia stata raggiunta una copertura del 25%.
Tetano: alla fine del 2016 il vaccino antitetanico per la prevenzione del tetano materno e neonatale risulta introdotto in 106 paesi. Si stima una copertura globale dei neonati del 84%. Nel corso del 2016 circa l'86% dei bambini in tutto il mondo ha ricevuto tre dosi del vaccino anti difterite-tetano-pertosse (DTP3). Nel 2016 130 Paesi hanno raggiunto almeno il 90% di copertura vaccinale con DTP3. Il tetano materno e neonatale permane come problema di sanità pubblica in 18 nazioni, principalmente dell'Africa e Asia.

Nelle successive due pagine si riportano i dati OMS di casi di malattia e di copertura vaccinale globali e relativi alla Regione Europa (56).
(BCG: percentuale di soggetti vaccinati con vaccino anti tubercolosi; DTP1 percentuale di soggetti che hanno ricevuto 1 dose di vaccino anti difterite-tetano-pertosse; DTP3 percentuale di soggetti che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino anti difterite-tetano-pertosse; HepB_BD: percentuale di soggetti vaccinati contro l'epatite B alla nascita (entro le prime 24 ore di vita); HepB3: percentuale di soggetti vaccinati con tre dosi di vaccino anti epatite B nell'infanzia; Hib3: percentuale di soggetti vaccinati con tre dosi di vaccino anti Haemophilus influenzae tipo b; IPV1: percentuale di soggetti vaccinati con una dose di vaccino anti polio; MCV1: percentuale di soggetti vaccinati con la prima dose di vaccino anti morbillo; MCV2: percentuale di soggetti vaccinati con la seconda dose di vaccino anti morbillo; PCV3: percentuale di soggetti vaccinati con la terza dose di vaccino anti pneumococco; Pol3: percentuale di soggetti vaccinati con la terza dose di vaccino anti polio; RCV1: percentuale di bambini che hanno ricevuto una dose di vaccino anti rosolia; RotaC: percentuale di soggetti vaccinati con una dose di vaccino anti rotavirus; TT2plus: s percentuale di soggetti che hanno ricevuto la seconda e le successive dosi di tossoide anti tetanico; YFV: percentuale di soggetti vaccinati contro la febbre gialla)

Global and regional immunization profile

Data received as of 2017-Jul-19

Global

Next overall update June 2018
Next WHO UNICEF estimates July 2018

Population data in thousands [1]

	2016	2015	2014	2013	2012	2000	1990	1980
Total population	7'422'347	7'338'698	7'254'440	7'169'702	7'084'736	6'105'188	5'295'629	4'428'145
Live births	140'389	140'318	140'151	139'885	139'516	130'372	144'127	131'272
Surviving infants	135'905	135'721	135'436	135'044	134'543	123'406	128'837	114'691
Pop. less than 5 years	673'593	671'048	668'069	664'495	660'230	606'308	641'785	544'869
Pop. less than 15 years	1'936'442	1'922'754	1'909'498	1'895'629	1'881'735	1'839'832	1'742'250	1'564'122
Female 15-49 years	1'864'976	1'853'511	1'841'866	1'829'493	1'816'196	1'568'563	1'313'381	1'055'642

Number of reported cases

Diphtheria	7'097	4'535	7'774	4'680	4'490	11'625	23'864	97'511
Japanese encephalitis	5'399	4'086	4'810	3'871	2'351	-	-	-
Measles	132'137	214'812	282'078	275'307	212'376	853'479	1'374'083	4'211'431
Mumps	583'199	385'736	311'599	516'316	687'934	544'093	-	-
Pertussis	139'535	149'089	177'083	162'016	250'330	190'475	476'374	1'982'355
Polio	42	106	415	481	291	2'971	23'390	52'795
Rubella	22'305	23'758	33'514	101'156	94'277	670'894	-	-
Rubella (CRS)	367	282	142	134	302	156	-	-
Tetanus (neonatal)	1'996	3'580	2'238	4'149	4'654	17'935	25'293	13'005
Tetanus (total)	13'505	10'337	12'531	13'532	10'475	23'711	64'983	114'251
Yellow fever	1'111	72	54	294	262	699	4'339	144

Percentage of target population vaccinated, by antigen

based on WHO-UNICEF estimates
TT2plus is based on reported coverage

BCG	88	88	89	89	90	80	81	15
DTP1	91	90	91	90	90	83	88	31
DTP3	86	85	85	85	85	72	75	21
HepB_BD	39	38	37	37	34	6	-	-
HepB3	84	83	82	80	80	29	1	-
Hib3	70	63	55	51	44	14	0	-
IPV1	46	22	-	-	-	-	-	-
MCV1	85	85	84	84	84	72	73	17
MCV2	64	60	56	54	49	15	-	-
PCV3	42	37	32	26	19	-	-	-
Pol3	85	85	85	85	85	73	75	22
RCV1	47	47	44	42	40	21	8	3
RotaC	25	23	19	14	11	-	-	-
TT2plus	72	69	67	66	75	62	55	9
YFV	45	45	45	41	37	12	-	-

Global and regional immunization profile

Data received as of 2017-Jul-11

European Region

Next overall update June 2018
Next WHO UNICEF estimates July 2018

Population data in thousands [1]

	2016	2015	2014	2013	2012	2000	1990	1980
Total population	916'315	913'134	909'962	906'789	903'592	868'538	847'107	797'828
Live births	11'183	11'255	11'307	11'336	11'341	10'267	19'086	20'197
Surviving infants	11'085	11'153	11'201	11'227	11'227	10'083	12'413	13'140
Pop. less than 5 years	56'618	56'815	56'724	56'500	56'098	51'302	64'231	63'920
Pop. less than 15 years	163'867	162'671	161'338	160'041	158'876	172'741	192'275	192'437
Female 15-49 years	213'964	215'146	216'623	218'162	219'667	221'464	208'502	197'358

Number of reported cases

Diphtheria	47	59	35	33	32	1'585	3'202	618
Japanese encephalitis	0	1	1	0	0	-	-	-
Measles	4'175	25'965	14'176	26'346	27'379	37'421	234'827	851'849
Mumps	18'758	10'027	10'807	35'303	39'072	243'344	-	-
Pertussis	54'028	43'615	43'858	28'170	57'539	53'675	129'735	90'546
Polio	0	2	0	0	0	0	370	549
Rubella	359	655	653	39'391	30'579	621'039	-	-
Rubella (CRS)	6	14	28	49	62	47	-	-
Tetanus (neonatal)	0	1	1	0	0	27	69	26
Tetanus (total)	124	122	68	105	208	412	879	1'715
Yellow fever	1	0	0	0	0	0	-	-

Percentage of target population vaccinated, by antigen

based on WHO-UNICEF estimates
TT2plus is based on reported coverage

BCG	91	90	90	94	95	93	85	18
DTP1	95	96	96	97	97	96	89	73
DTP3	92	93	93	96	96	93	79	67
HepB_BD	39	40	40	41	40	13	-	-
HepB3	81	81	81	81	81	42	0	-
Hib3	77	77	77	79	79	38	0	-
IPV1	69	65	-	-	-	-	-	-
MCV1	93	94	94	95	95	91	83	60
MCV2	88	89	89	89	83	48	-	-
PCV3	62	49	47	45	44	-	-	-
Pol3	94	94	94	96	96	94	83	75
RCV1	93	94	94	95	95	60	26	4
RotaC	23	23	12	4	3	-	-	-
TT2plus	82	83	84	84	84	38	17	0

2.5 Le coperture vaccinali in Italia per le principali malattie prevenibili da vaccino

Coperture Vaccinali in Italia dati 2013 – 2016 età 24 mesi (per 100 abitanti)
Ministero della Salute: Vaccinazioni dell'età pediatrica e dell'adolescente - Coperture vaccinali

Vaccinazione (media nazionale)	2013	2014	2015	2016
Polio[(a)]	95,74	94,71	93,43	93,33
Difterite[(a)]	95,75	94,71	93,35	93,56
Tetano[(a)]	95,81	94,82	93,56	93,72
Pertosse[(a)]	95,68	94,64	93,33	93,55
Epatite B[(a)]	95,65	94,61	93,20	92,98
Hib[(b)]	94,91	94,31	93,03	93,05
Morbillo[(c)]	90,35	86.74	85,29	87,26
Parotite[(c)]	90,30	86.67	85,23	87,20
Rosolia[(c)]	90,30	86,69	85,22	87,19
Varicella[(c)] c	33,19	36,64	30,73	46,06
Meningococco C coniugato[(c)] (MenC)	77,05	73,94	76,62	80,67
Pneumococco coniugato[(b)]	86,94	87,46	88,73	88,35
Epatite A [(d)]				6,58
Rotavirus [(d)]				10,55
Meningococco B[(d)]				14,72
Meningococco ACYW coniugato[(c)]				18,28

(a) Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi
(b) Ciclo di base di 1, 2 o 3 dosi secondo l'età
(c) 1ª dose entro 24 mesi
(d) Ciclo completo secondo il prodotto o il calendario

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV 2017 – 2019) indica i seguenti obiettivi di coperture vaccinali:

- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥ 95% per le vaccinazioni anti DTPa, Poliomielite, Epatite B, Hib nei nuovi nati, e per le vaccinazioni anti DTPa e Poliomielite a 5-6 anni
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥ 90% per la vaccinazione anti dTpa negli adolescenti (5° dose) (range 11-18 anni)
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥ 90% per la vaccinazione anti Poliomielite in una coorte di adolescenti (5° dose) (range 11-18 anni); obiettivo da ottenere con gradualità: ≥ 60% 2017; ≥ 75% 2018; ≥ 90% 2019
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥ 95% per 1° dose di MPR entro i 2 anni di età
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥ 95% per la 2° dose di MPR nei bambini di 5-6 anni di età e negli adolescenti suscettibili (11-18 anni)
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥ 95% per la vaccinazione antipneumococcica nei nuovi nati
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥ 95% per la vaccinazione antimeningococcica C entro i 2 anni di età
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥ 95% per la vaccinazione antimeningococcica B nei nuovi nati; obiettivo da ottenere con gradualità: ≥ 60% 2017; ≥ 75% 2018; ≥ 95% 2019

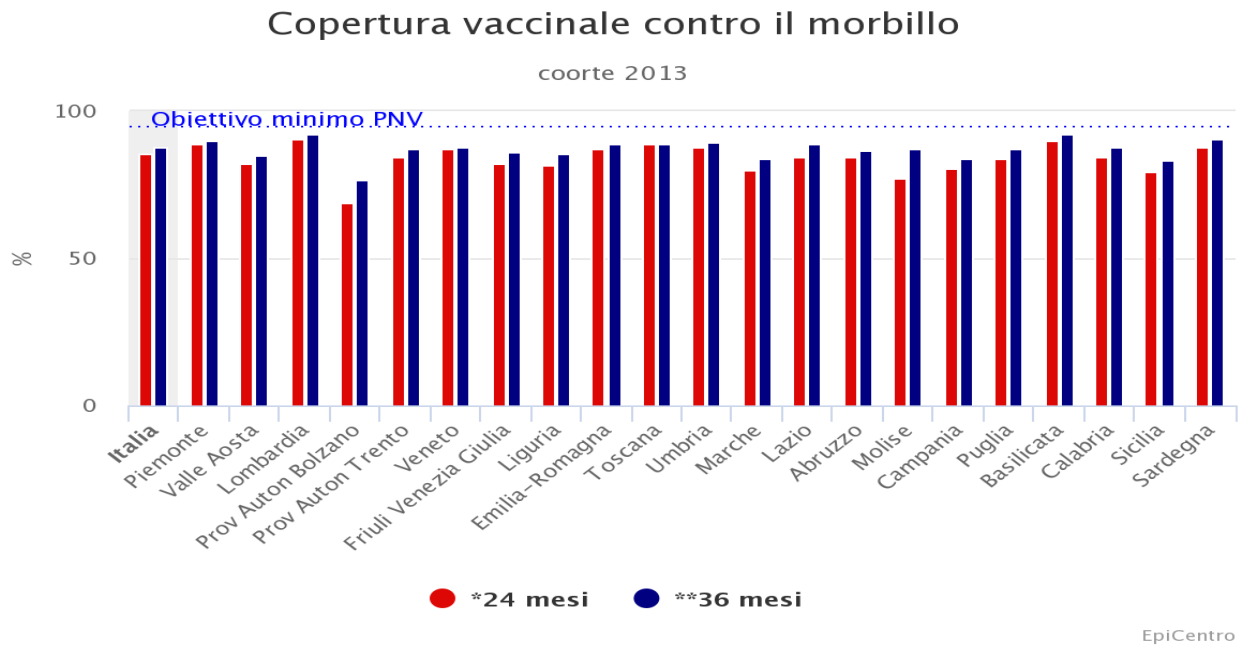
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥ 95% per la vaccinazione antimeningococcica tetravalente ACYW135 in una coorte di adolescenti (range 11-18 anni); obiettivo da ottenere con gradualità: ≥ 60% 2017; ≥ 75% 2018; ≥ 95% 2019
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥ 95% per 1 dose di vaccinazione antivaricella entro i 2 anni di età; obiettivo da ottenere con gradualità: ≥ 60% 2017; ≥ 75% 2018; ≥ 95% 2019
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥ 95% per la 2° dose di vaccinazione antivaricella nei bambini di 5-6 anni di età; obiettivo da ottenere con gradualità: ≥ 60% 2017; ≥ 75% 2018; ≥ 95% 2019 - Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥ 95% per la vaccinazione anti rotavirus nei nuovi nati; obiettivo da ottenere con gradualità: ≥ 60% 2017; ≥ 75% 2018; ≥ 95% 2019
- Raggiungimento, nelle ragazze nel dodicesimo anno di vita, di coperture vaccinali per ciclo completo di anti HPV ≥ 95%
- Raggiungimento, nei ragazzi nel dodicesimo anno di vita, di coperture vaccinali per ciclo completo di anti HPV ≥ 95%; obiettivo da ottenere con gradualità: ≥ 60% 2017; ≥ 75% 2018; ≥ 95% 2019
- Riduzione a meno del 5% della percentuale di donne in età fertile suscettibili alla rosolia
- Raggiungimento di coperture per la vaccinazione antinfluenzale del 75%, come obiettivo minimo perseguibile, e del 95%, come obiettivo ottimale, negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio inclusi tra i LEA;
- Raggiungimento, nei sessantacinquenni, di coperture per la vaccinazione antipneumococcica del 75%; obiettivo da ottenere con gradualità: ≥ 40% 2017; ≥ 55% 2018; ≥ 75% 2019
- Raggiungimento, nei sessantacinquenni, di coperture per la vaccinazione anti HZ del 50%; obiettivo da ottenere con gradualità: ≥ 20% 2017; ≥ 35% 2018; ≥ 50% 2019.

Nelle prossime pagine sono riportati i grafici che evidenziano in modo sintetico l'andamento della copertura vaccinale in Italia di alcune delle principali malattie prevenibili da vaccino: morbillo, rosolia, parotite, varicella, pertosse, haemophilus influenzae tipo b, poliomielite, difterite, tetano ed epatite B (dati estratti da http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/dati)

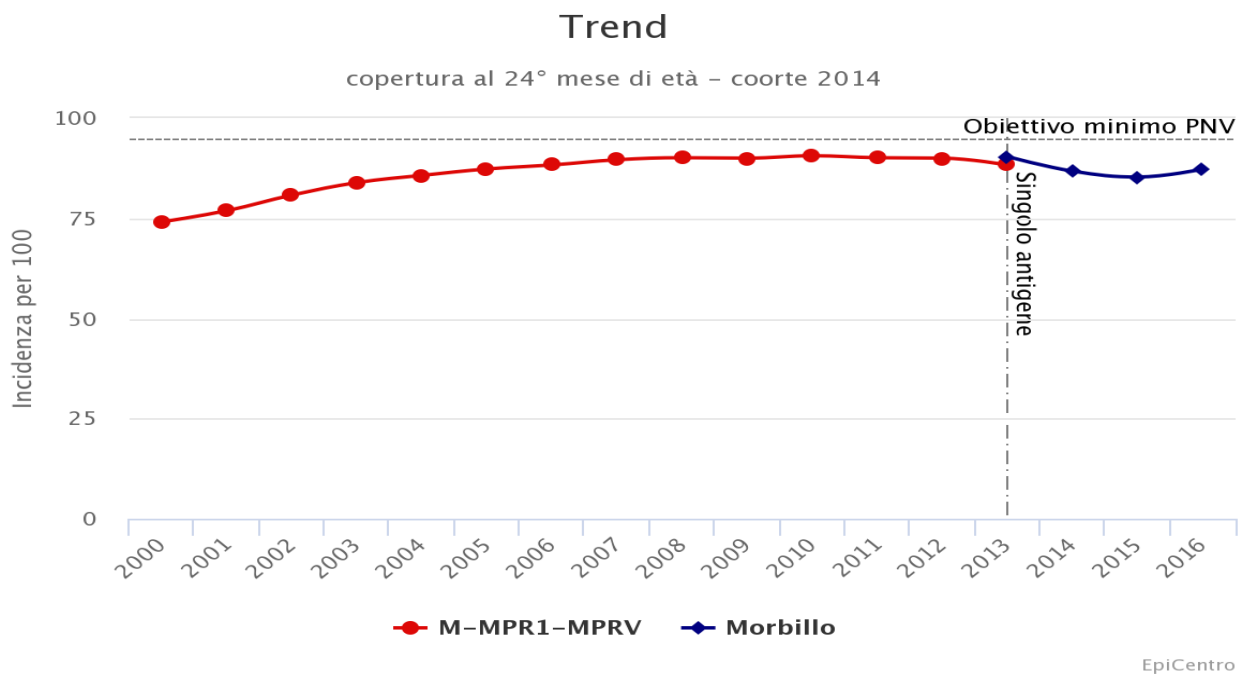
Per morbillo, parotite, rosolia e varicella l'obiettivo minimo di copertura indicato dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV 2017 – 2019) dal 2000 non è mai stato raggiunto a livello nazionale ma neppure a livello di singole Regioni, inoltre dal 2013 si evidenzia un ulteriore andamento in negativo per queste vaccinazioni.

Per pertosse, haemophilus influenzae tipo B, difterite, tetano ed epatite B l'obiettivo minimo di copertura indicato dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV 2017 – 2019) dal 2000 non è mai stato raggiunto a livello nazionale ma solo in alcune Regioni, con percentuali diverse a seconda della vaccinazione. Anche per queste malattie si rileva, tuttavia, un andamento in negativo delle vaccinazioni a partire dal 2013.

Morbillo

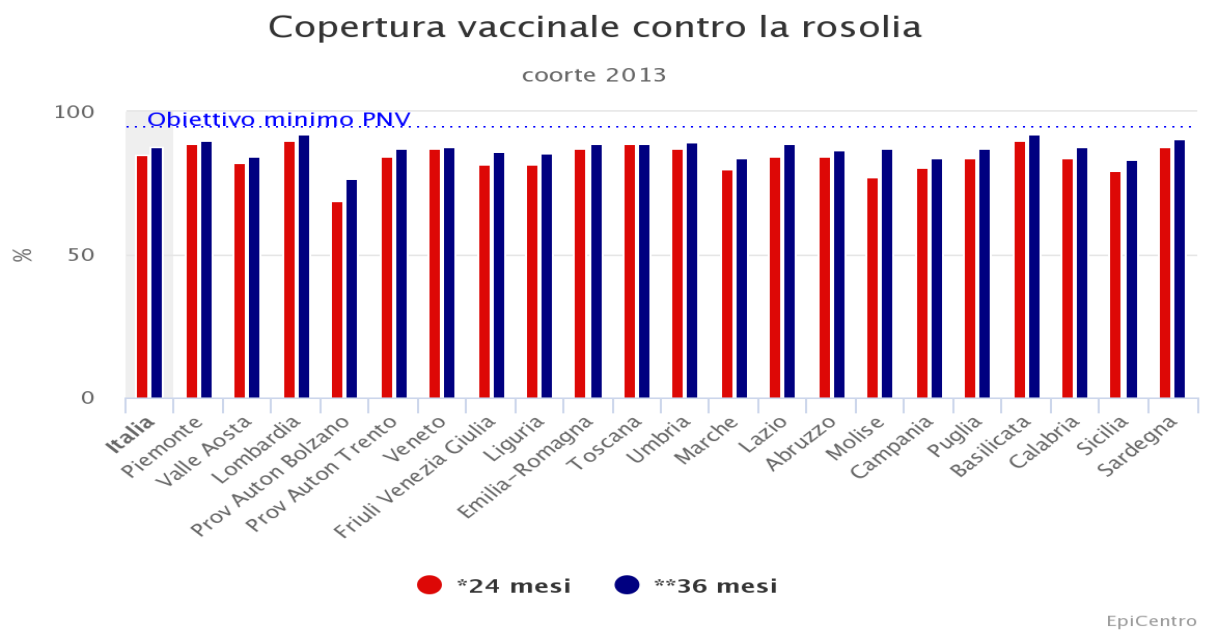


*Coperture per vaccinazioni previste entro i 24 mesi di età - 1a dose entro 24 mesi (Aggiornamento 4/10/2016)
**Coperture per vaccinazioni previste entro i 36 mesi di età - 1a dose (Aggiornamento 5/06/2017)

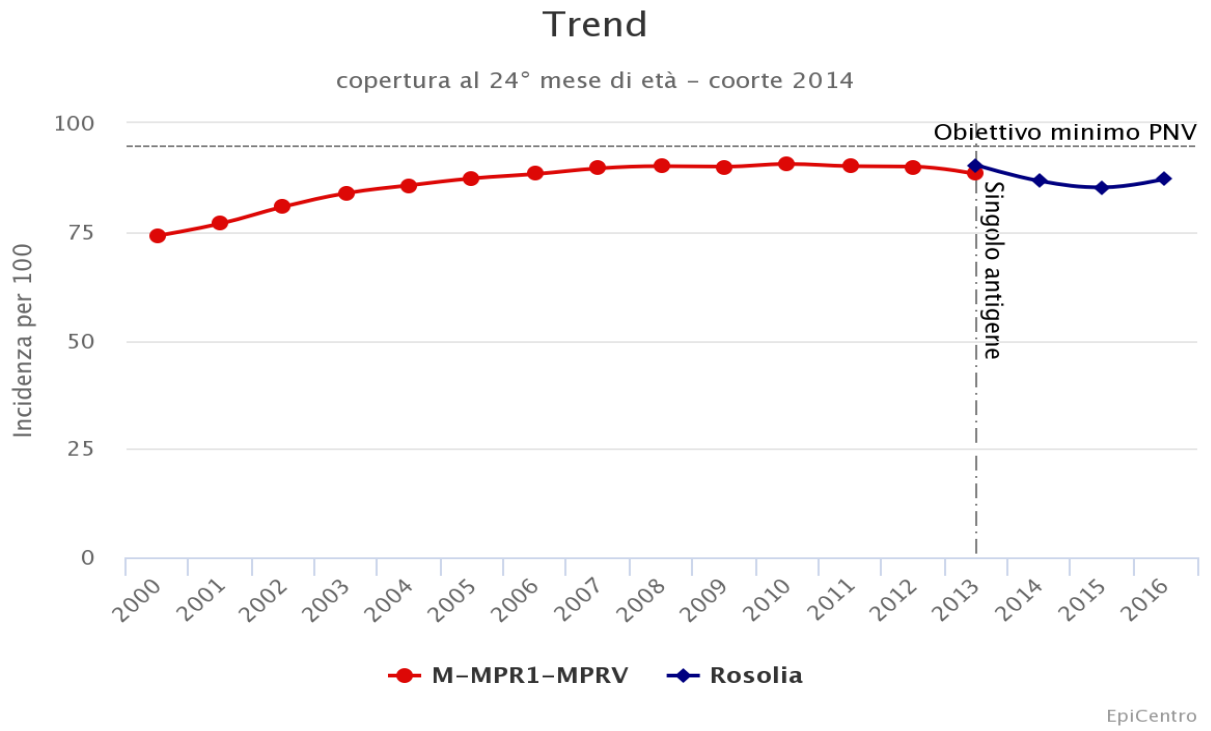


Coperture entro i 24 mesi di età, dal 2013 calcolata per singolo antigene

Rosolia

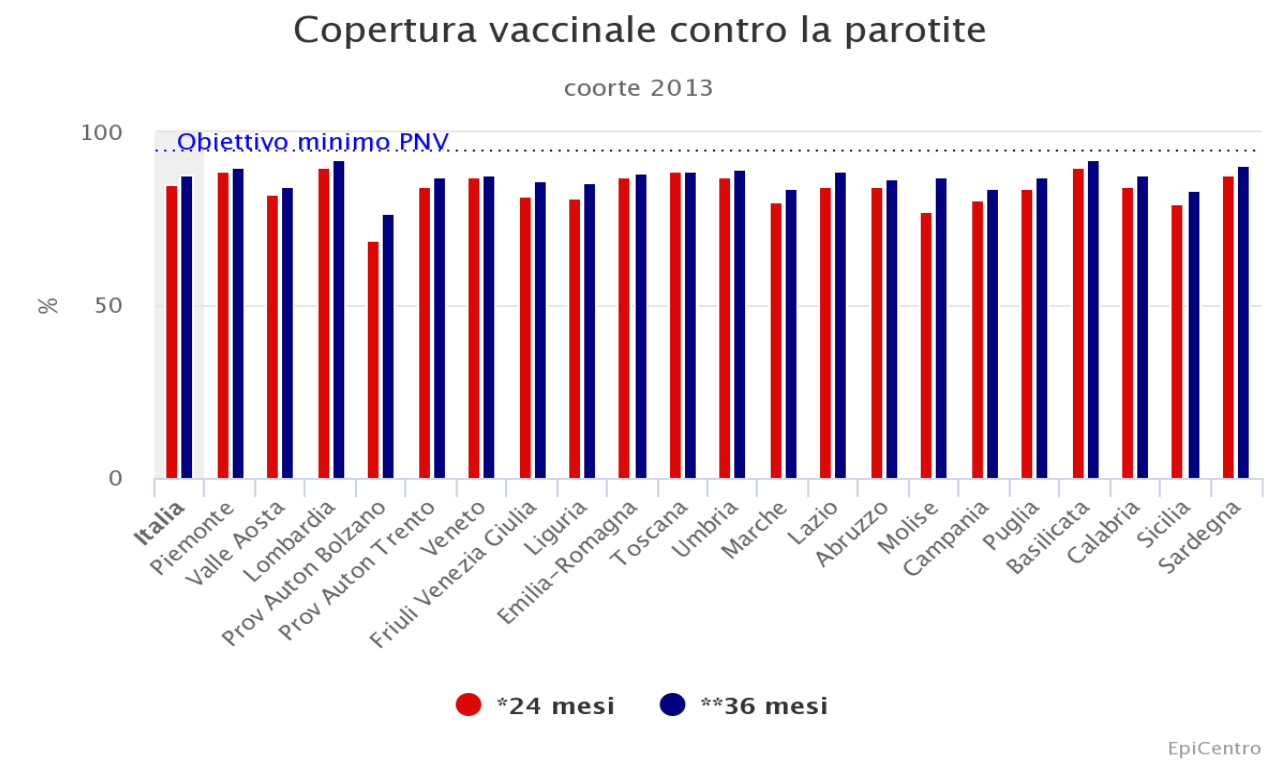


*Coperture per vaccinazioni previste entro i 24 mesi di età - Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi (Aggiornamento 4/10/2016)
**Coperture per vaccinazioni previste entro i 36 mesi di età - Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi (Aggiornamento 5/06/2017)

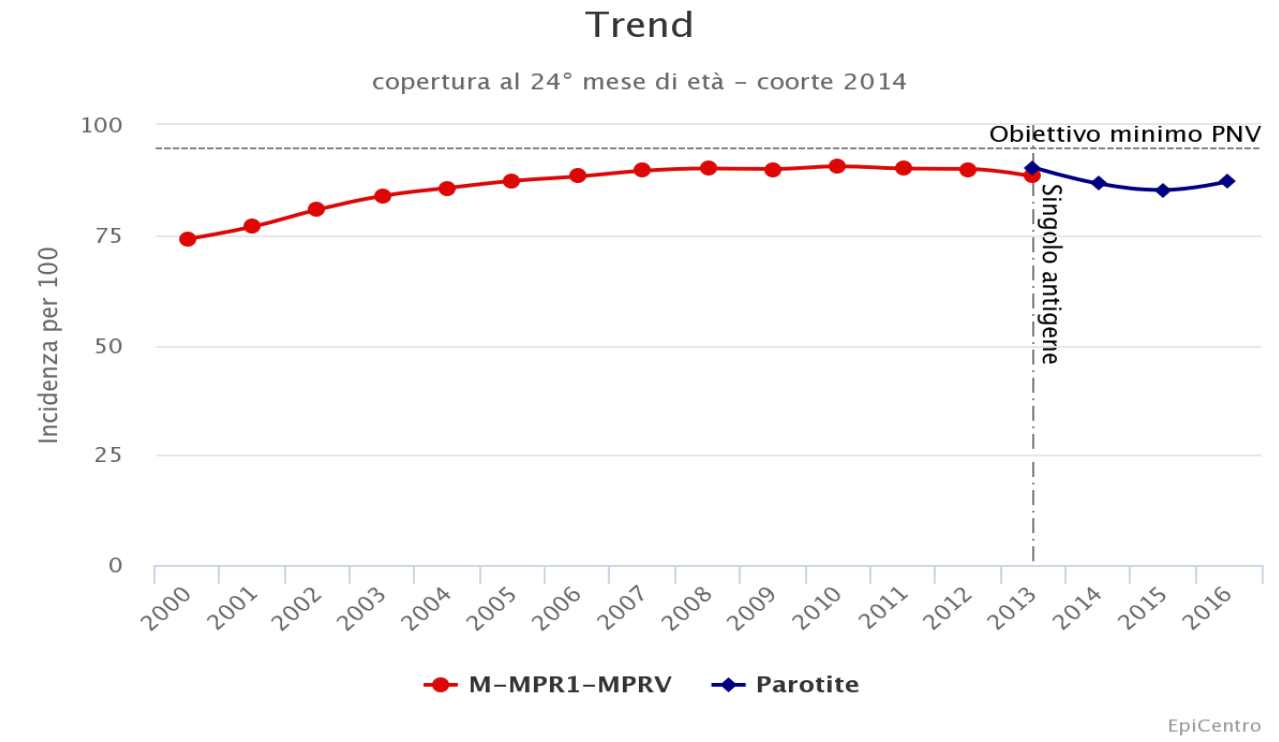


Coperture entro i 24 mesi di età, dal 2013 calcolata per singolo antigene (Aggiornamento 5/06/2017)

Parotite

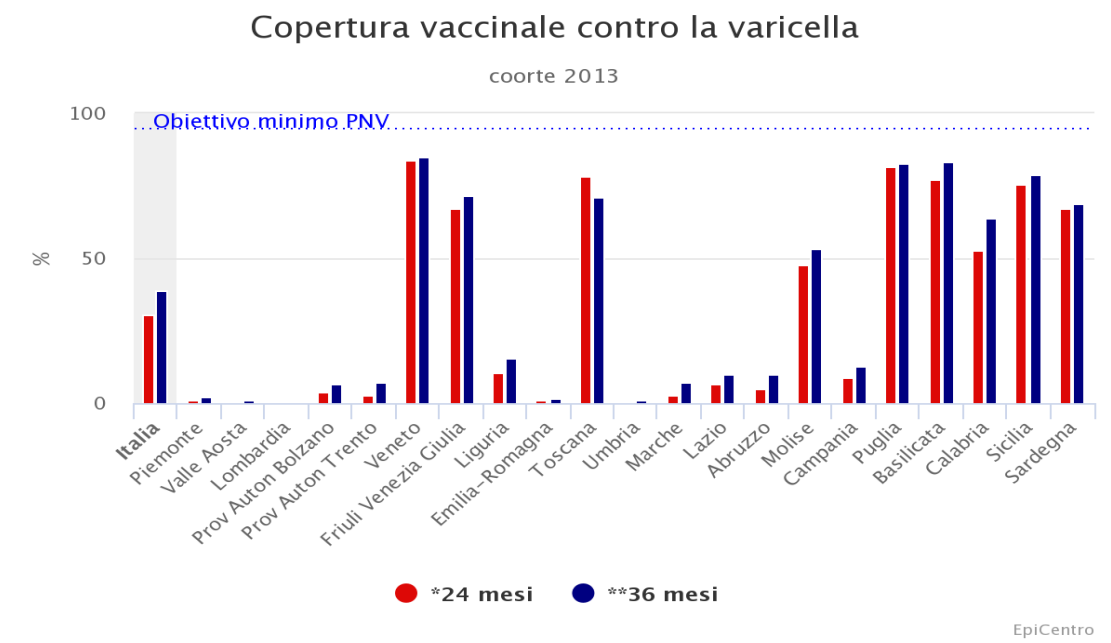


*Coperture per vaccinazioni previste entro i 24 mesi di età - 1a dose entro 24 mesi (Aggiornamento 4/10/2016)
**Coperture per vaccinazioni previste entro i 36 mesi di età - 1a dose (Aggiornamento 5/06/2017)

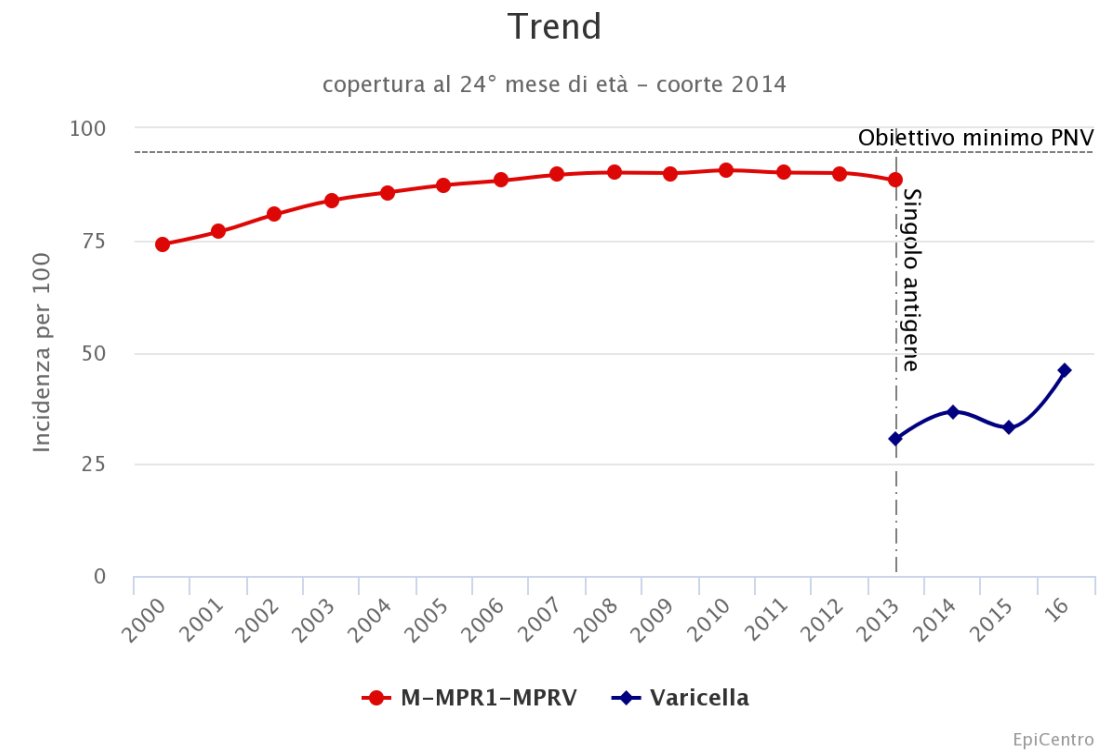


Coperture entro i 24 mesi di età, dal 2013 calcolata per singolo antigene (Aggiornamento 5/06/2017)

Varicella

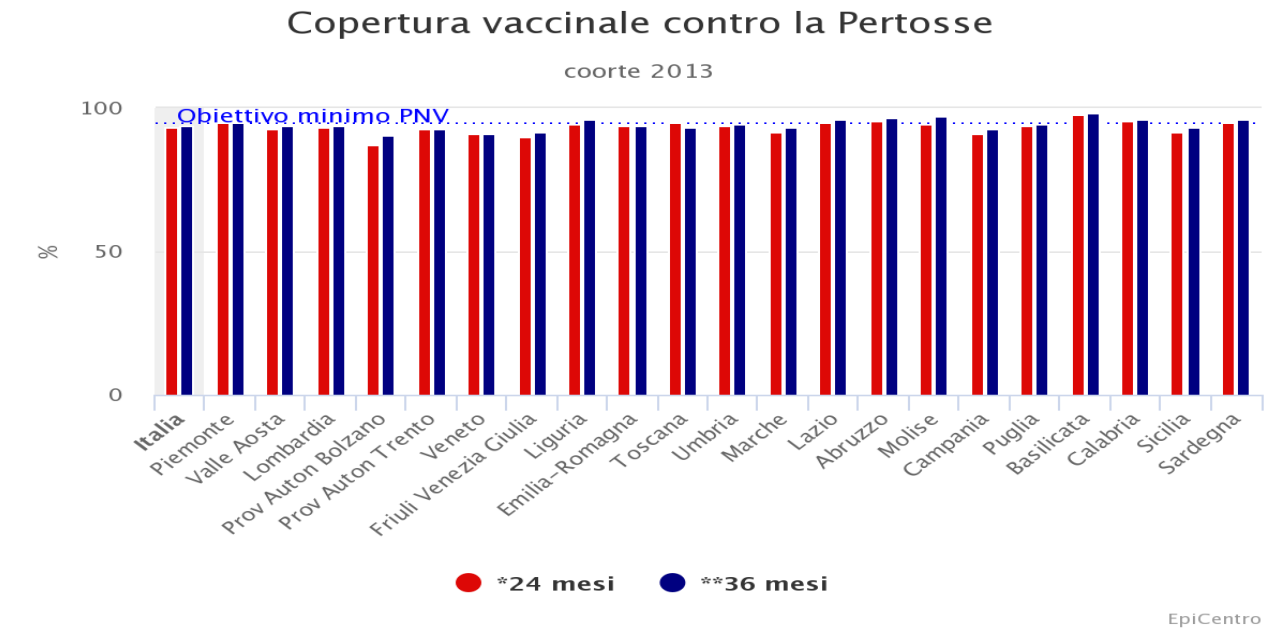


*Coperture per vaccinazioni previste entro i 24 mesi di età - 1a dose entro 24 mesi (Aggiornamento 4/10/2016)
**Coperture per vaccinazioni previste entro i 36 mesi di età - 1a dose (Aggiornamento 5/06/2017)

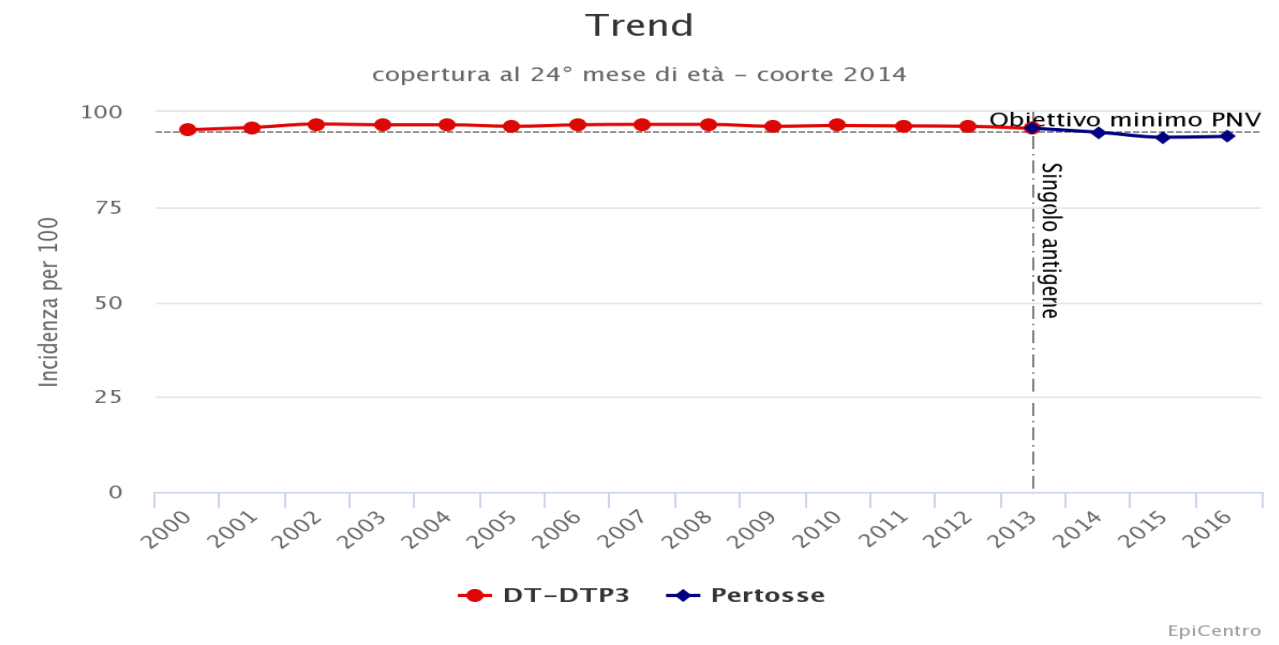


Coperture entro i 24 mesi di età, dal 2013 calcolata per singolo antigene (Aggiornamento 5/06/2017)

Pertosse

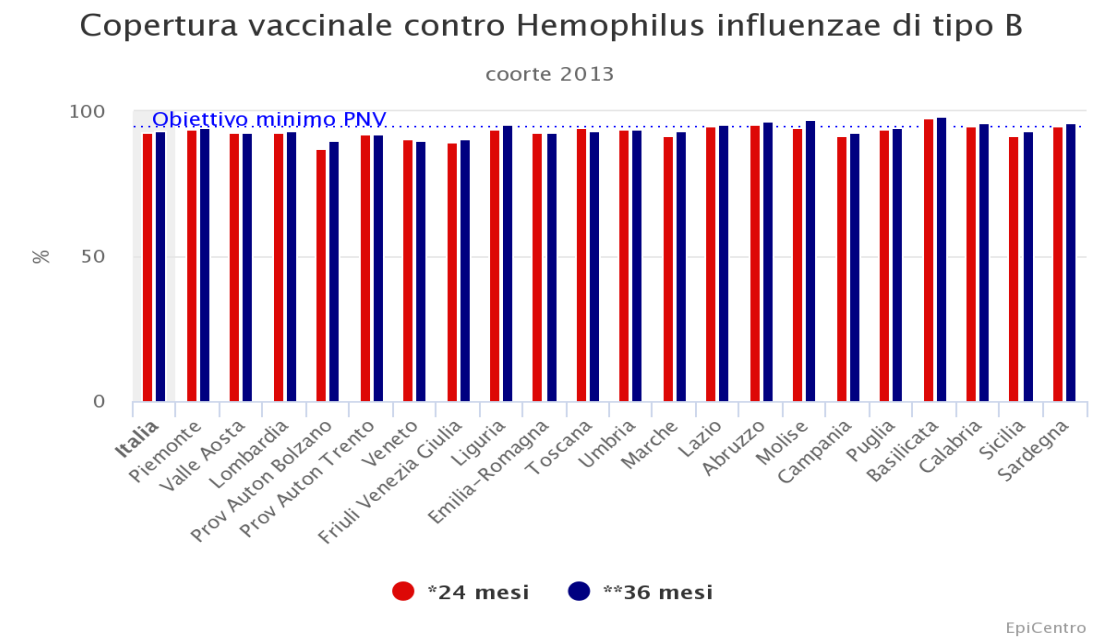


*Coperture per vaccinazioni previste entro i 24 mesi di età - Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi (Aggiornamento 4/10/2016)
**Coperture per vaccinazioni previste entro i 36 mesi di età - Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi (Aggiornamento 5/06/2017)

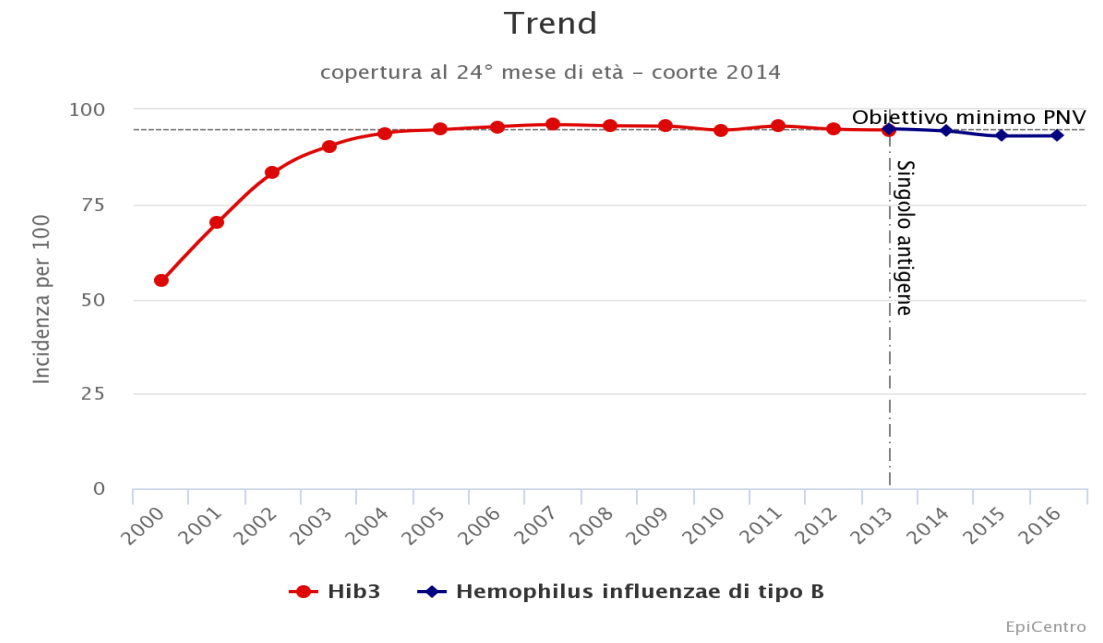


Coperture entro i 24 mesi di età, dal 2013 calcolata per singolo antigene (Aggiornamento 5/06/2017)

Haemophilus influenzae tipo B

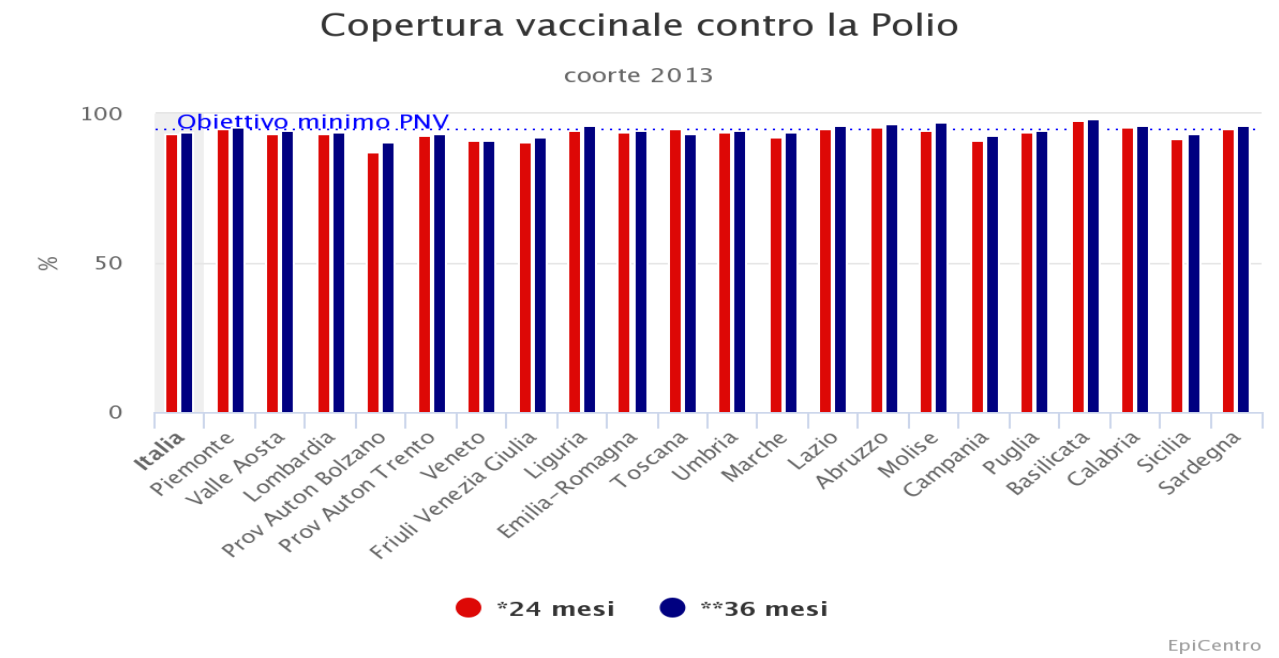


*Coperture per vaccinazioni previste entro i 24 mesi di età - Ciclo di base di 1, 2 o 3 dosi secondo l'età (Aggiornamento 4/10/2016)
**Coperture per vaccinazioni previste entro i 36 mesi di età - Ciclo di base di 1, 2 o 3 dosi secondo l'età (Aggiornamento 5/06/2017)

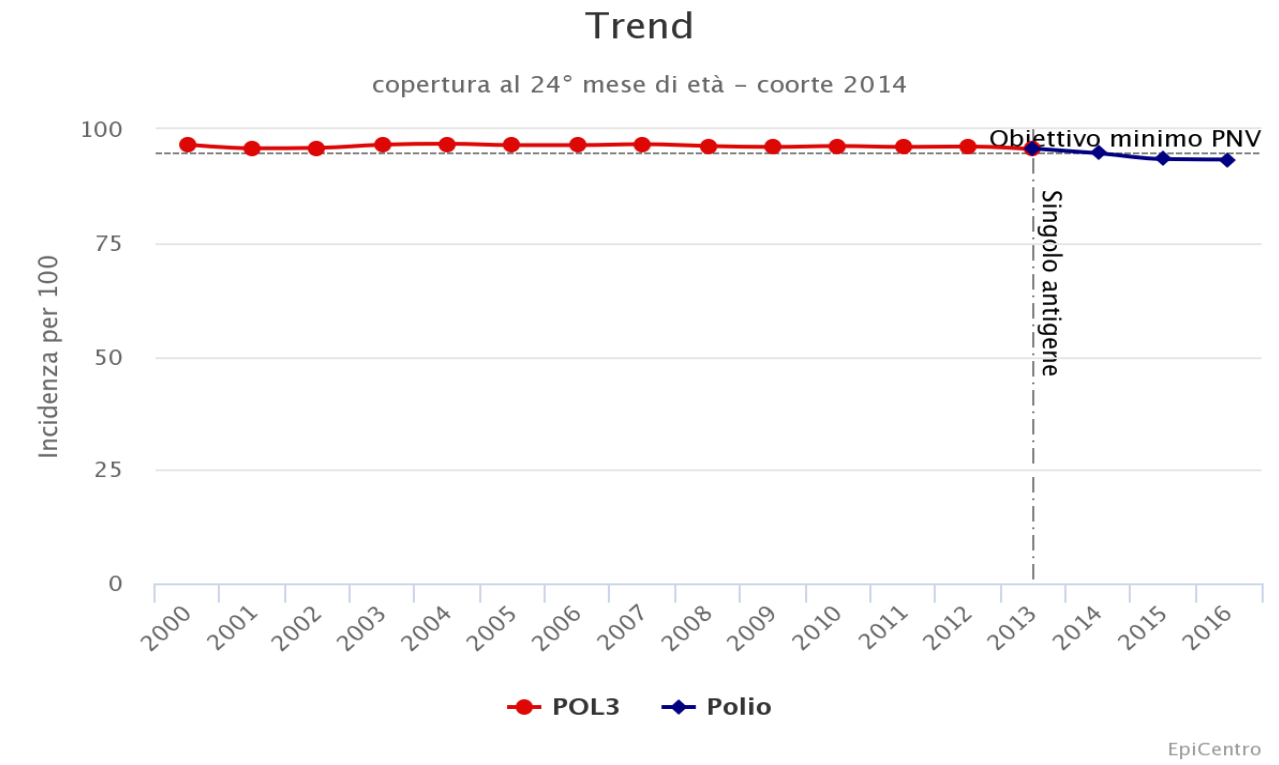


Coperture entro i 24 mesi di età, dal 2013 calcolata per singolo antigene (Aggiornamento 5/06/2017)

Poliomielite

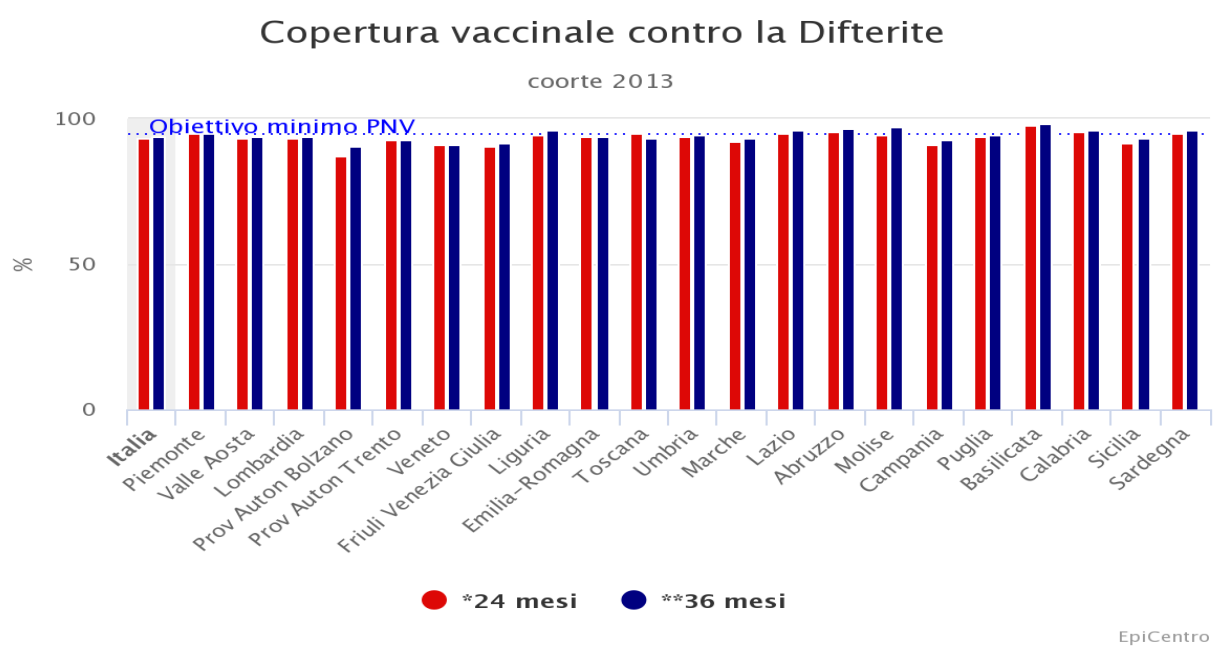


*Coperture per vaccinazioni previste entro i 24 mesi di età - Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi (Aggiornamento 4/10/2016)
**Coperture per vaccinazioni previste entro i 36 mesi di età - Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi (Aggiornamento 5/06/2017)

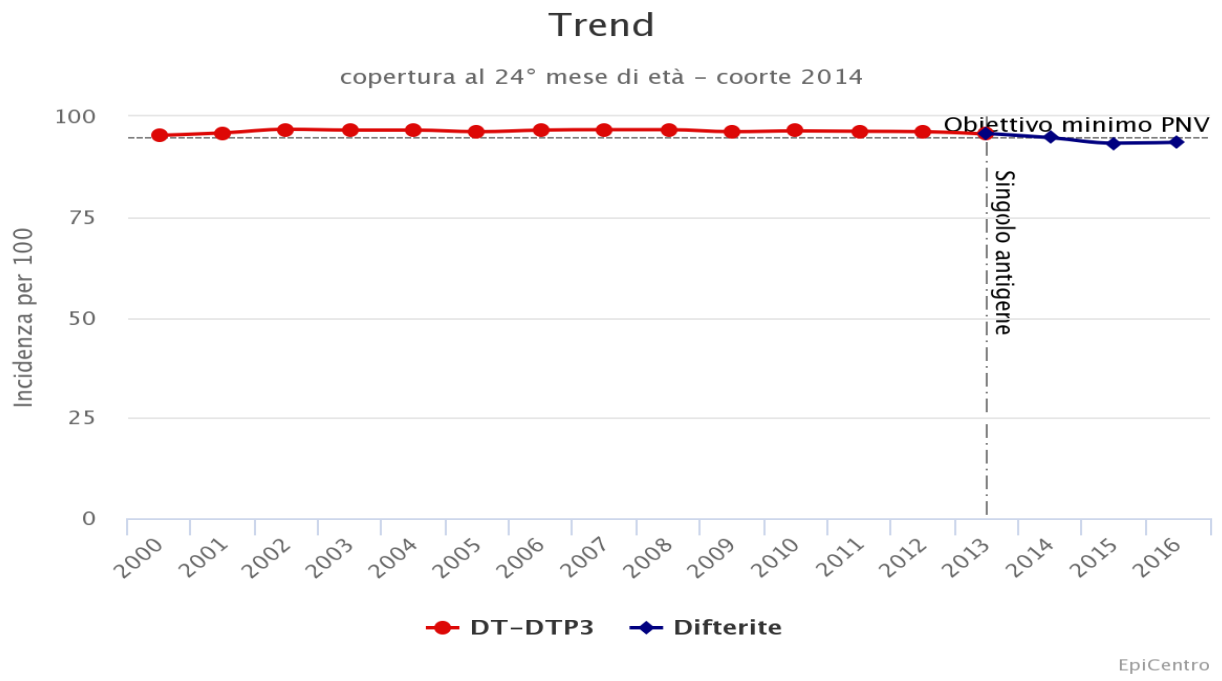


Coperture entro i 24 mesi di età, dal 2013 calcolata per singolo antigene (Aggiornamento 5/06/2017)

Difterite

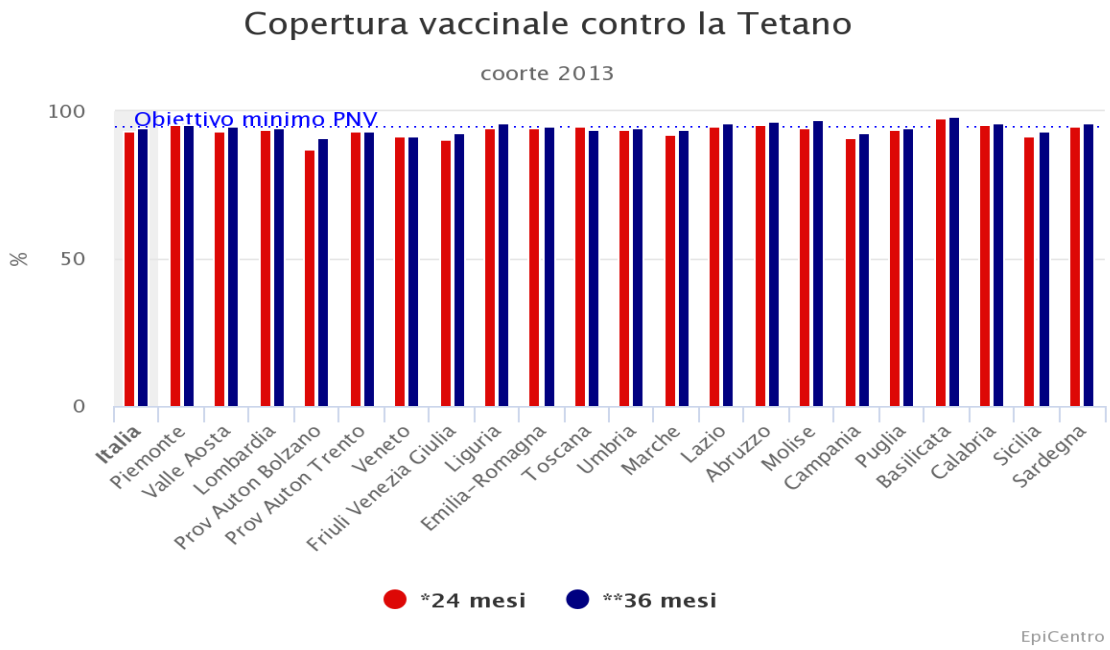


*Coperture per vaccinazioni previste entro i 24 mesi di età - Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi (Aggiornamento 4/10/2016)
**Coperture per vaccinazioni previste entro i 36 mesi di età - Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi (Aggiornamento 5/06/2017)

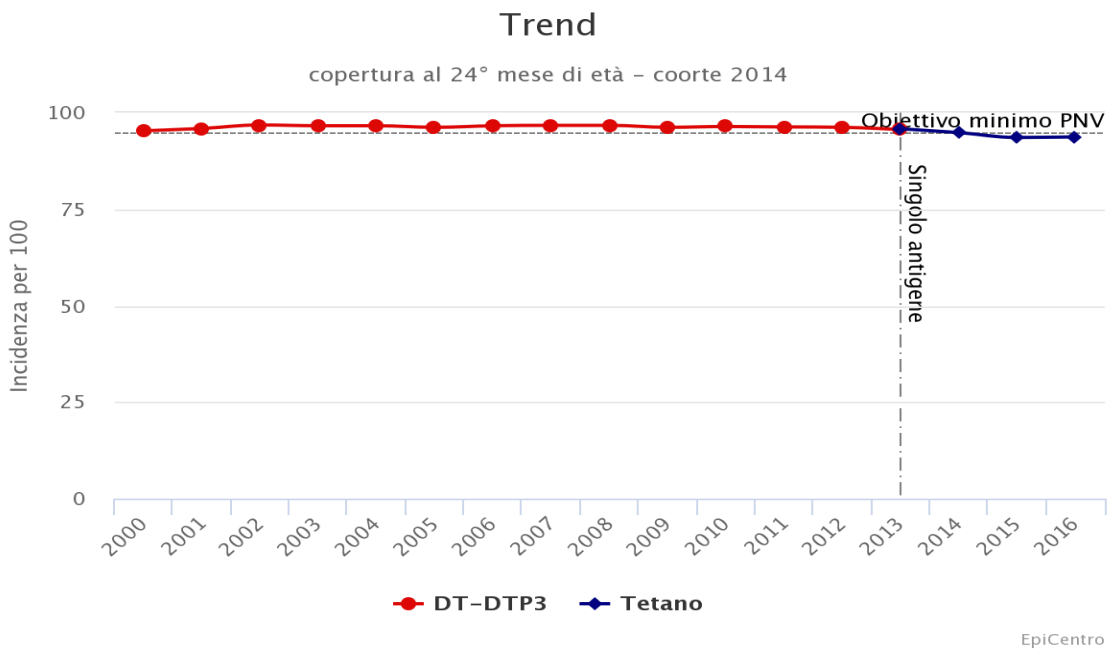


Coperture entro i 24 mesi di età, dal 2013 calcolata per singolo antigene (Aggiornamento 5/06/2017)

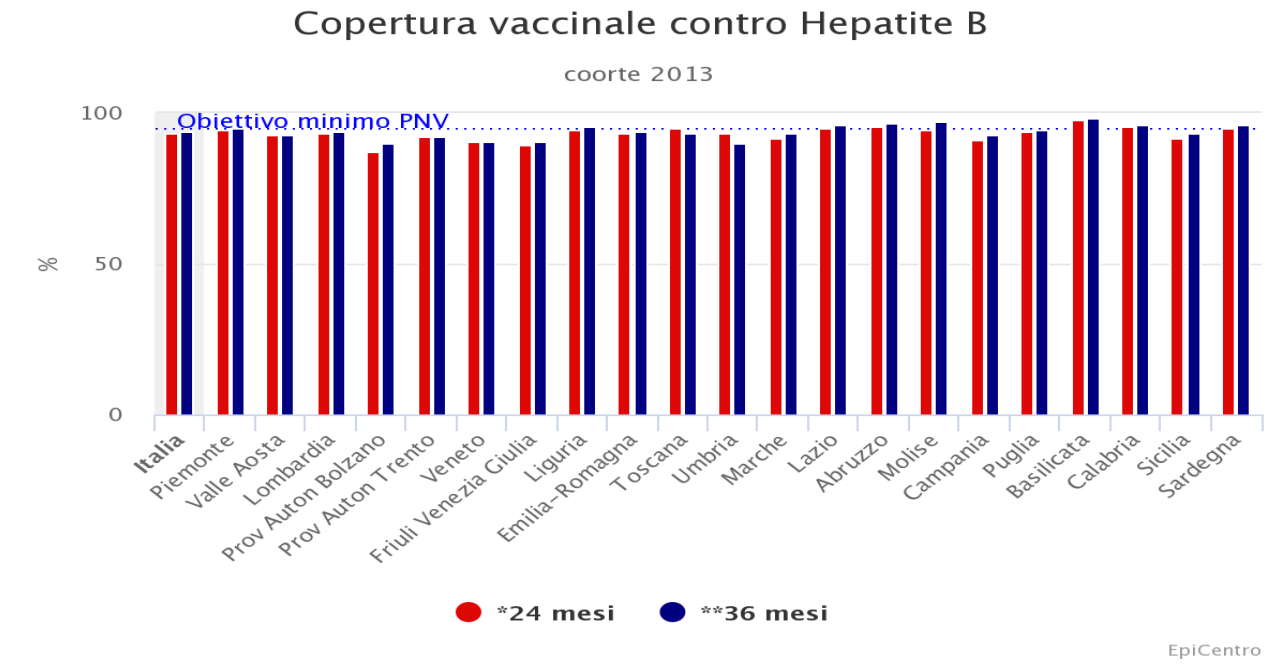
Tetano



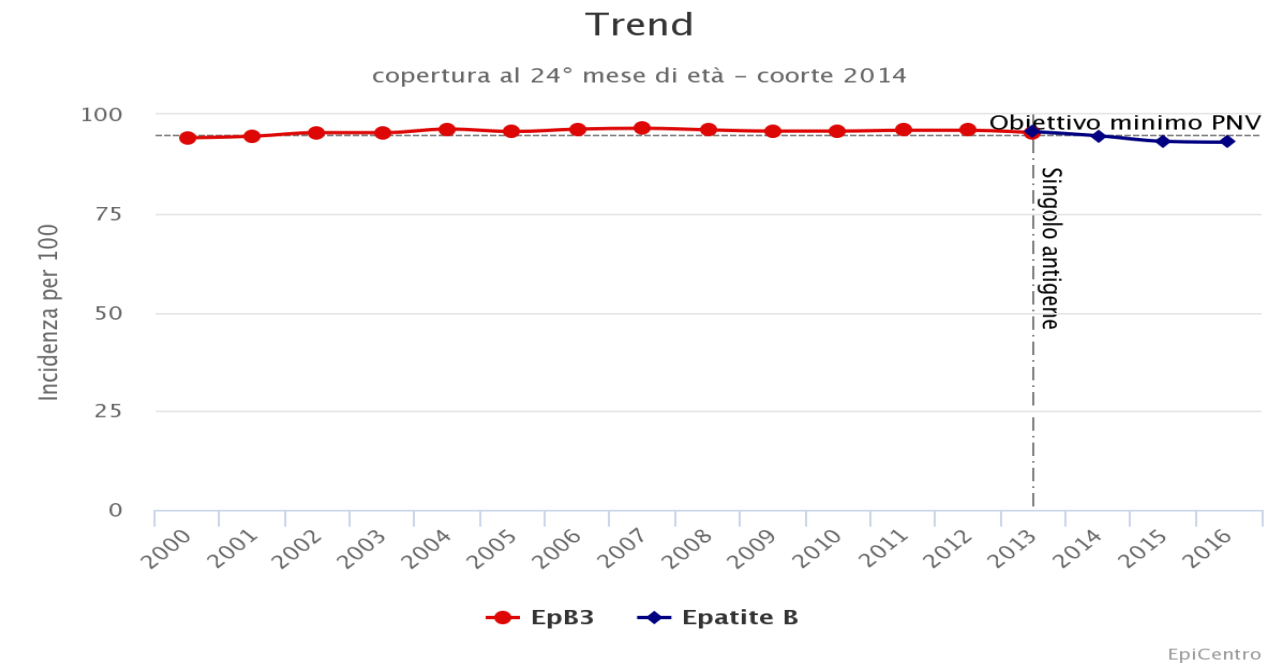
*Coperture per vaccinazioni previste entro i 24 mesi di età - Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi (Aggiornamento 4/10/2016)
**Coperture per vaccinazioni previste entro i 36 mesi di età - Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi (Aggiornamento 5/06/2017)



Epatite B



*Coperture per vaccinazioni previste entro i 24 mesi di età - Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi (Aggiornamento 4/10/2016)
**Coperture per vaccinazioni previste entro i 36 mesi di età - Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi (Aggiornamento 5/06/2017)



Coperture entro i 24 mesi di età, dal 2013 calcolata per singolo antigene (Aggiornamento 5/06/2017)

Riportiamo alcune figure e tabelle indicative della situazione di copertura vaccinale nell'infanzia nella Regione Emilia Romagna (57).

TABELLA 2. Coperture vaccinali (%) al 24° mese e 7 anni - Italia* e Emilia-Romagna, anno 2015

	Italia* Coperture vaccinali (%)	Emilia-Romagna Coperture vaccinali (%)
Polio	93,4	94,0
Difterite	93,4	93,7
Tetano	93,6	94,3
Epatite B	93,2	93,5
Pertosse	93,3	93,6
Morbillo	85,3	87,2
Meningococco C	76,6	87,4
Pneumococco	88,7	91,5
Parotite	85,2	87,0
Rosolia	85,2	87,0
Hib	93,0	92,9
MPR 7 Anni 2 dosi	82,8	88,9

* Ministero della Salute – dati 2015 - aggiornamento al 11.10.16

GRAFICO 1. Coperture vaccinali (%) nella popolazione infantile e adolescente residente nella Regione Emilia-Romagna - anno 2015

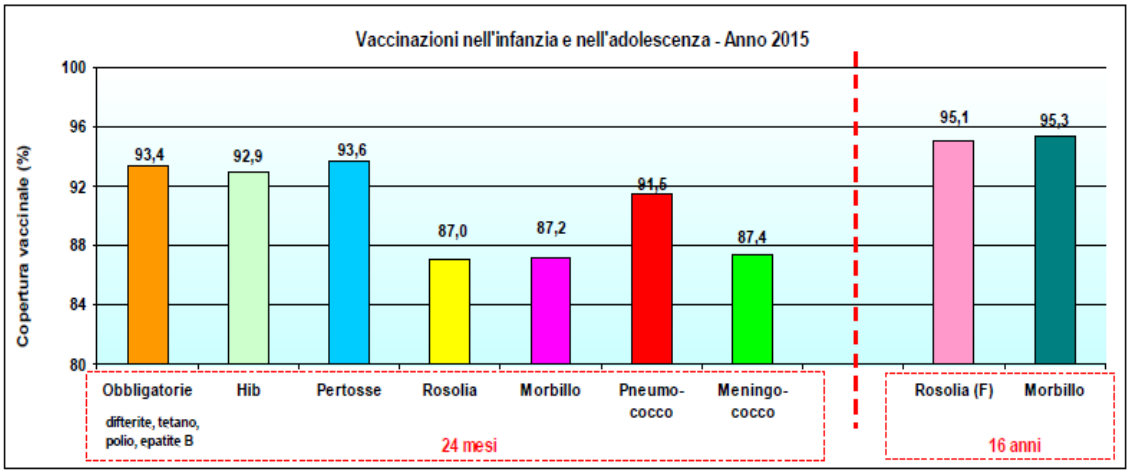
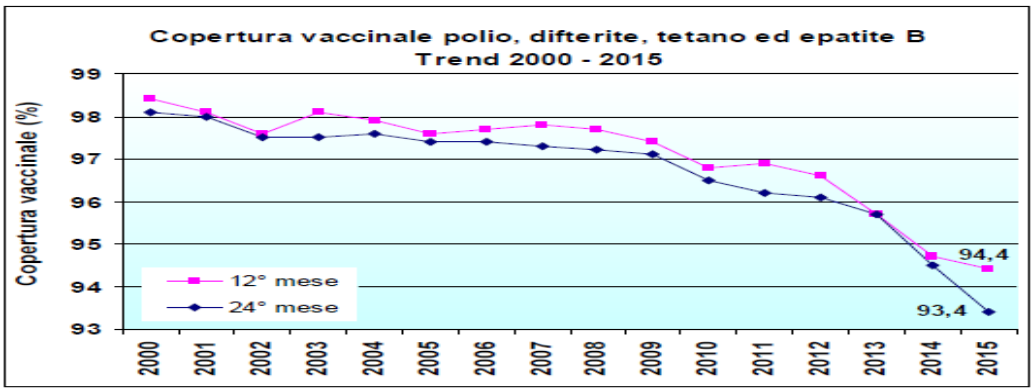


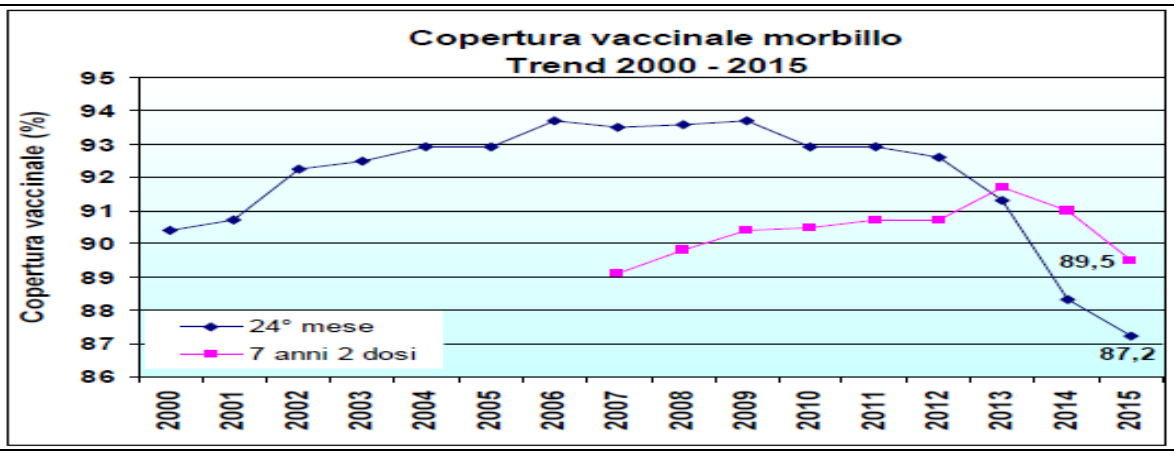
TABELLA 6. Coperture vaccinali (%) nella popolazione infantile residente nella Regione Emilia-Romagna (2005-2015)

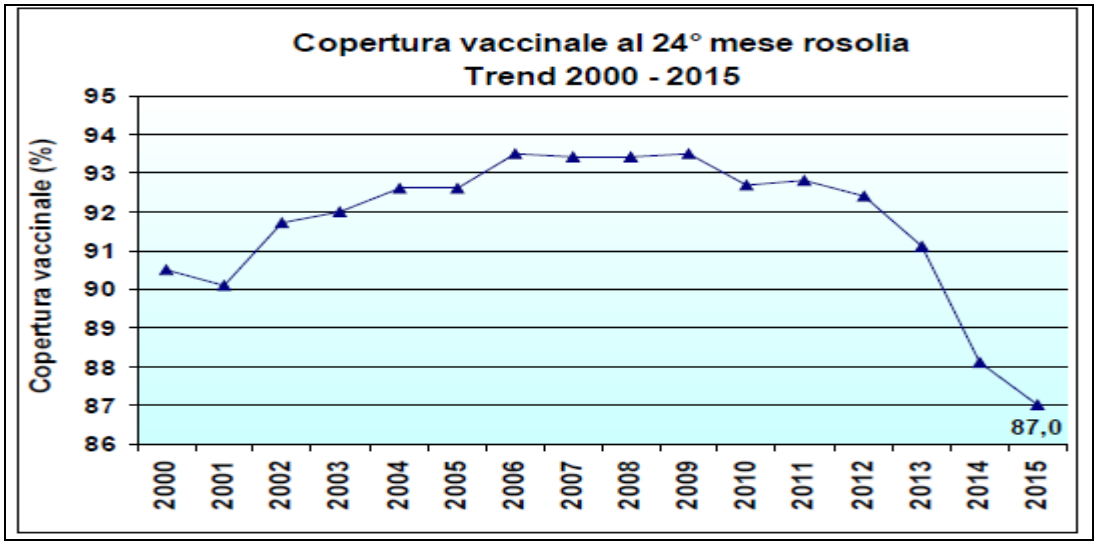
	Anno										
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Antipolio al 12° mese	97,9	97,9	98,0	97,9	97,6	97,0	97,1	96,8	95,9	95,1	94,9
Antipolio al 24° mese	97,7	97,7	97,6	97,4	97,3	96,7	96,5	96,3	96,1	94,8	94,0
Vaccinazioni obbligatorie al 12° mese (difterite-tetano-polio-epatite B)	97,6	97,7	97,8	97,7	97,4	96,8	96,9	96,6	95,7	94,7	94,4
Vaccinazioni obbligatorie al 24° mese (difterite-tetano-polio-epatite B)	97,4	97,4	97,3	97,2	97,1	96,5	96,2	96,1	95,7	94,5	93,4
Anti Hib al 24° mese	96,3	96,8	96,7	96,5	96,5	96,0	95,4	95,4	95,3	94,0	92,9
Antipertosse al 24° mese	97,2	97,3	97,3	97,1	97,1	96,4	96,2	96,0	95,8	94,4	93,6
Antimorbillo al 24° mese	92,9	93,7	93,5	93,6	93,7	92,9	92,9	92,6	91,3	88,3	87,2
Morbillo-parotite-rosolia al 24° mese	92,6	93,5	93,4	93,4	93,5	92,7	92,8	92,4	91,1	88,1	87,0
Antipneumococco al 24° mese					94,3	94,6	94,1	94,4	94,1	92,5	91,5
Antimeningococco al 24° mese			88,5	92,4	93,2	92,3	92,5	92,2	91,2	88,3	87,4
Antimorbillo a 7 anni (2 dosi)			89,1	89,8	90,4	90,5	90,7	90,7	91,7	91,0	89,5
Antimeningococco a 16 anni			68,7	74,4	74,8	76,3	78,7	80,4	81,0	82,8	82,8
Antimorbillo adolescenti *	92,5	93,8	94,9	95,1	95,7	96,0	95,6	95,8	95,7	95,4	95,3
Antirosolia adolescenti (femmine) *	89,4	92,4	93,5	94,4	94,8	95,4	95,1	95,4	95,2	95,0	95,1

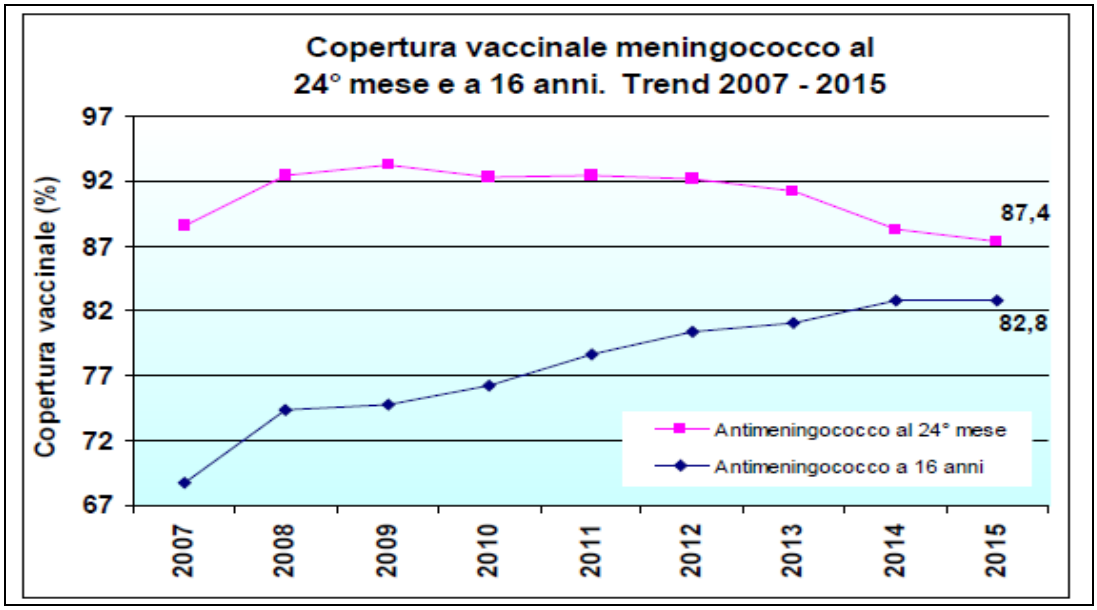
* fino al 2012 rilevazione al tredicesimo anno di età, dal 2013 rilevazione a 16 anni

GRAFICO 3. Coperture per alcune vaccinazioni raccomandate nella popolazione pediatrica residente nella Regione Emilia-Romagna. Trend 2000-2015






Copertura vaccinale al 24° mese rosolia
Trend 2000 - 2015
Copertura vaccinale (%)
95
94
93
92
91
90
89
88
87
86
87,0
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015


Copertura vaccinale meningococco al
24° mese e a 16 anni. Trend 2007 - 2015
Copertura vaccinale (%)
97
92
87
82
77
72
67
87,4
82,8
Antimeningococco al 24° mese
Antimeningococco a 16 anni
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015

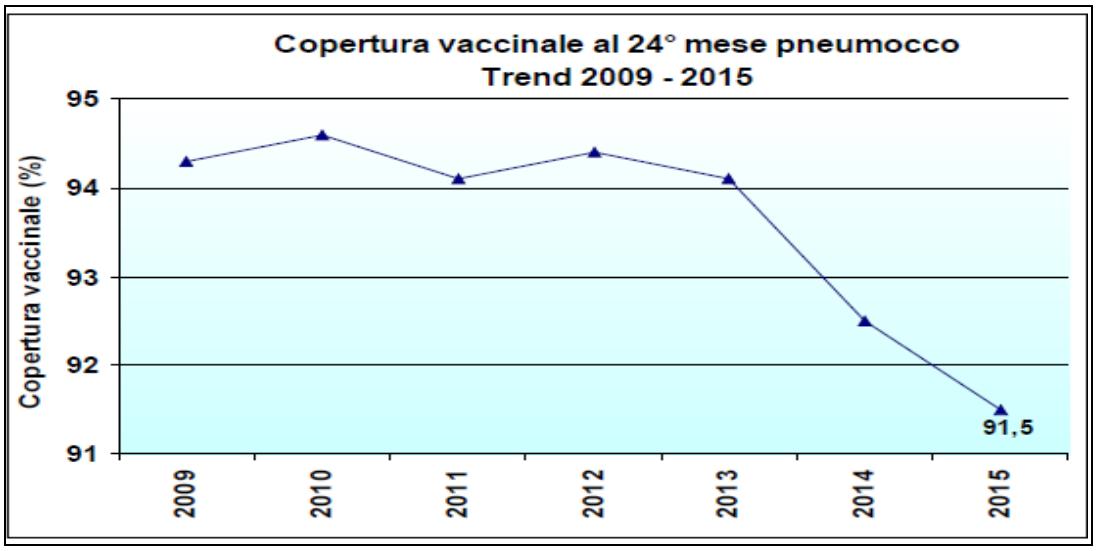

Copertura vaccinale al 24° mese pneumocco
Trend 2009 - 2015
Copertura vaccinale (%)
95
94
93
92
91
91,5
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015

GRAFICO 4. Percentuale stimata di adolescenti immuni verso la varicella
Regione Emilia-Romagna. Trend 2000-2015

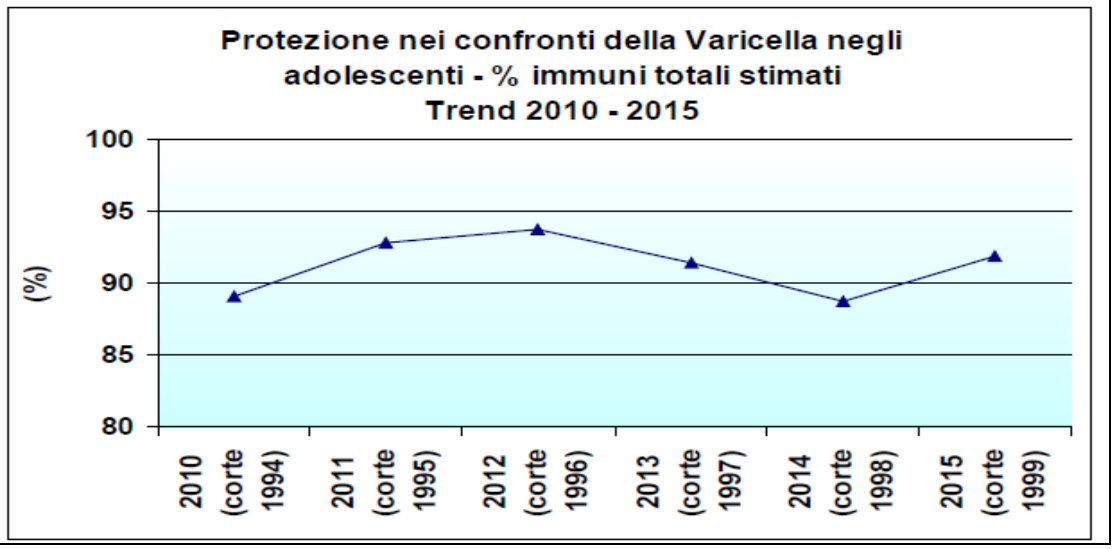
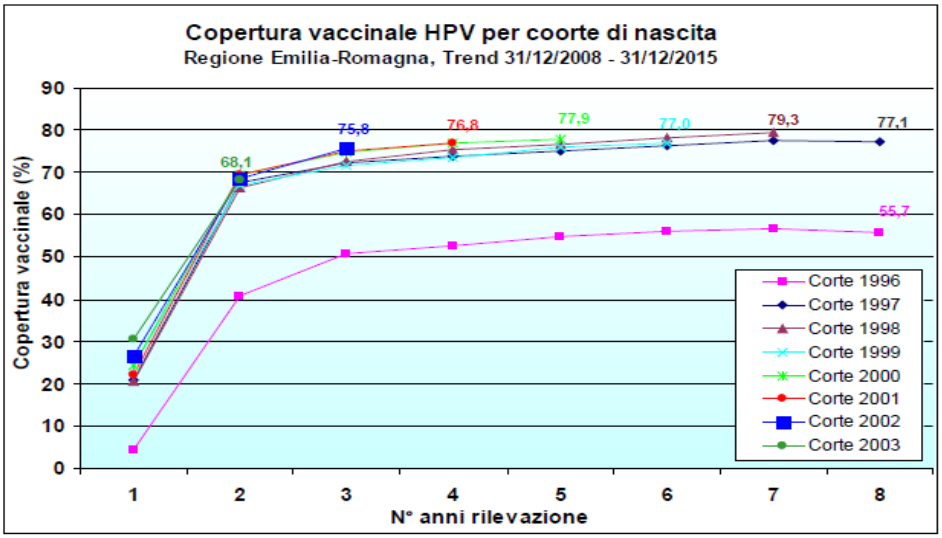


GRAFICO 6. Coperture vaccinale HPV per coorte di nascita - Regione Emilia-Romagna, trend 2008 - 2015

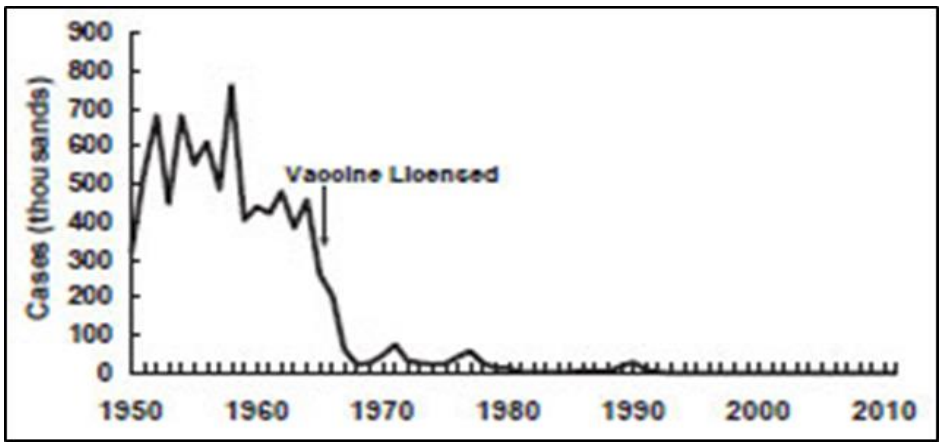


3. Le norme igieniche, l'introduzione dei vaccini e il calo delle malattie infettive

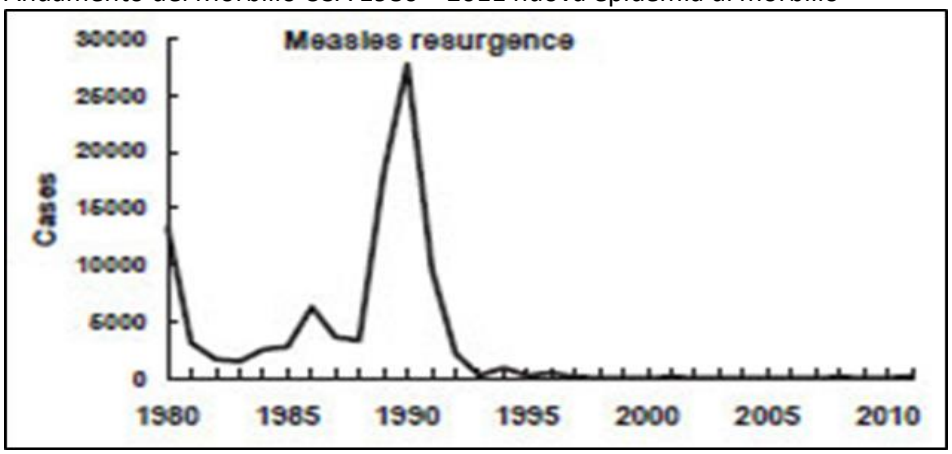
È indubbio che il miglioramento delle condizioni di vita, in primo luogo delle condizioni igieniche, ha contribuito alla riduzione del carico e della diffusione delle malattie infettive.
Tuttavia, l'affermazione che siano state solo le migliorate condizioni igieniche e non le vaccinazioni il fattore determinante nella riduzione e, in alcuni casi, della scomparsa delle malattie infettive non risponde al vero.
Di seguito presentiamo i dati relativi all'andamento dell'incidenza di alcune malattie rispetto all'introduzione delle specifiche vaccinazioni in grado di evidenziare con estrema chiarezza la reale importanza dell'introduzione delle vaccinazioni.

Morbillo
Il vaccino contro il morbillo è stato introdotto negli USA verso la fine degli anni '60.
L'importanza dell'introduzione del vaccino antimorbillo nella drastica riduzione di questa infezione è chiaramente evidenziata dai seguenti grafici ripresi da uno dei principali testi in tema di vaccinazioni (58).
Non si può certamente ritenere che negli stessi anni nei quali è iniziata la vaccinazione antimorbillo le condizioni igieniche siano cambiate in maniera così profonda da essere la causa prima della rapida e drastica diminuzione dell'infezione morbillosa.

Andamento del Morbillo USA anni 1950 – 2011

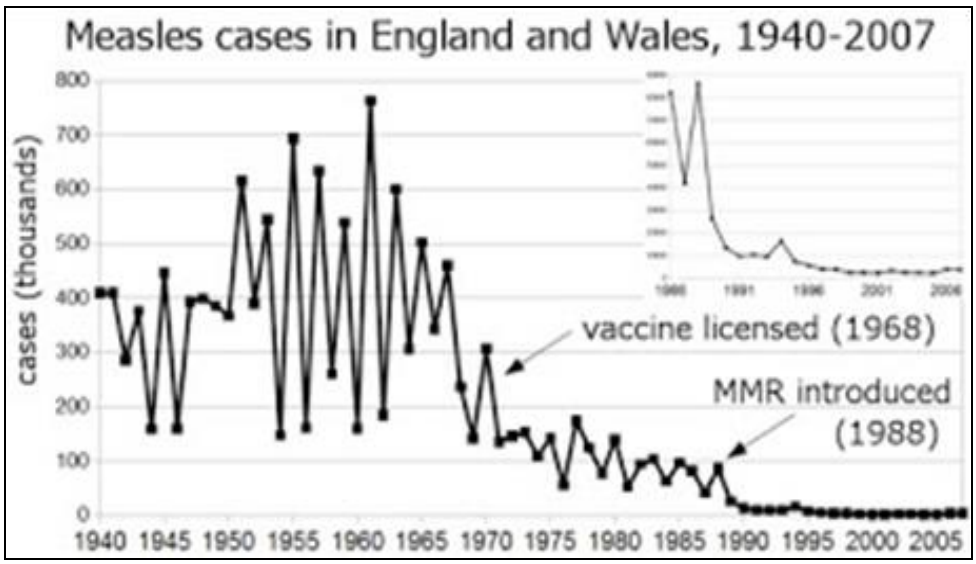


Andamento del Morbillo USA 1980 – 2011 nuova epidemia di morbillo

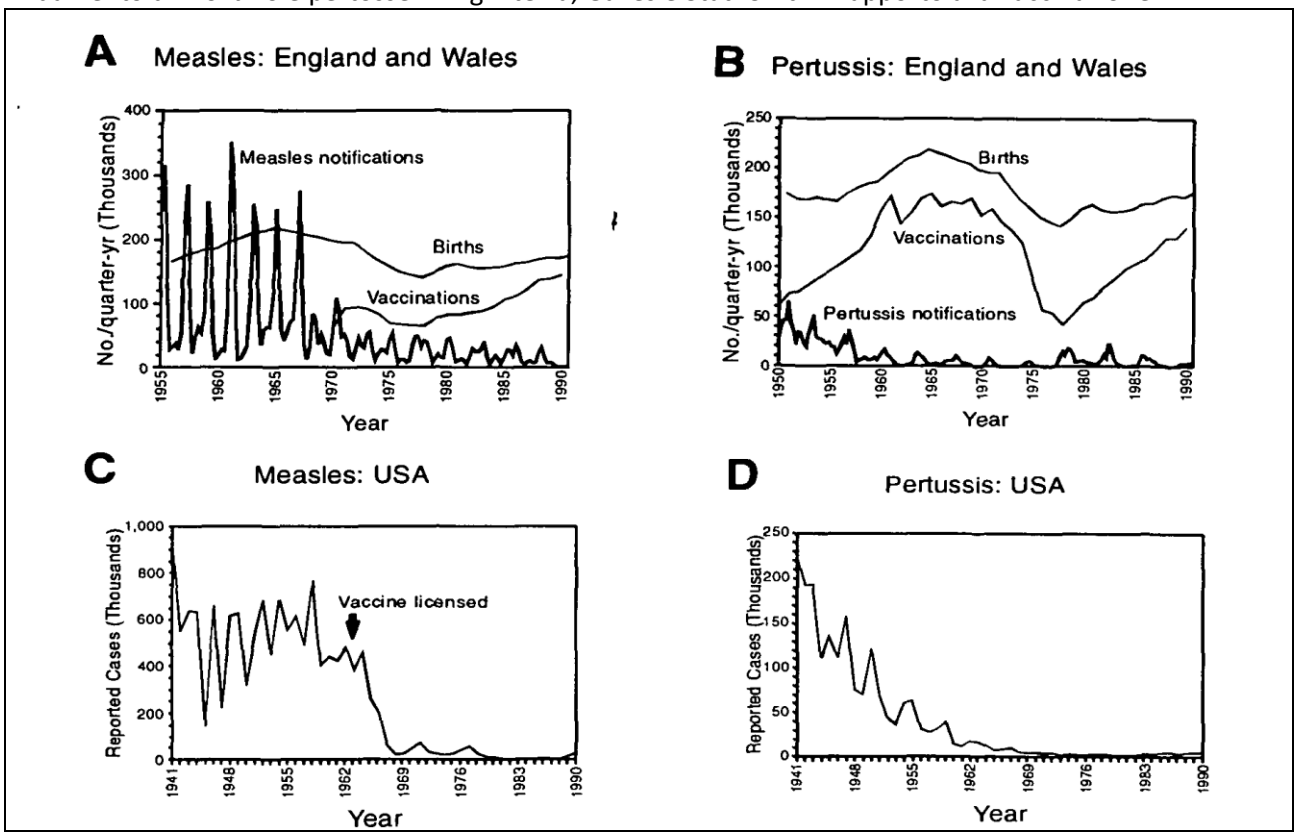


Il primo grafico documenta molto chiaramente sia l'andamento ciclico delle epidemie da morbillo sia la grande importanza che ha avuto l'introduzione del vaccino nella drastica riduzione dell'incidenza della malattia.
Tuttavia, come evidenziato dal secondo grafico attorno al 1990 negli USA si è registrata una recrudescenza dei casi di morbillo.
Infatti, tra il 1989 e 1991 si assiste ad una drammatica ripresa dei casi di morbillo. In questi 3 anni si registrano 55.622 casi (18.193 nel 1989; 27.786 nel 1990; 9.643 nel 1991). Inoltre, si modifica l'età alla quale si manifesta il maggior numero dei casi. Prima di questo periodo la maggior parte dei casi riguardava l'età scolare; in questi anni, invece, il 45% dei casi segnalati riguarda bambini di età inferiore ai 5 anni. Nel 1990 per la prima volta i casi nei bambini di età inferiore ai 5 anni (48%) supera i casi nella fascia di età 5 – 19 anni (35%). La maggiore incidenza di casi si è registrata tra gli ispanici e i neri-americani e l'incidenza più bassa tra i bianchi non ispanici. Nei bimbi di età inferiore a 5 anni l'incidenza di morbillo tra ispanici e neri americani è stata da 4 a 7 volte superiore all'incidenza nei bimbi bianchi non ispanici di pari età. In questi 3 anni si sono registrate 123 morti per morbillo (2.2 per 1.000 casi). Il 49% dei morti si è avuto in bambini di età inferiore a 5 anni. Il 90% dei casi fatali si è avuta in soggetti non vaccinati.
La principale causa di questa ripresa dei casi di morbillo negli anni 1989 – 1991 è stata la bassa copertura vaccinale. In molte città la copertura vaccinale risultava bassa dai primi alla metà degli anni 1980. La sorveglianza nelle aree ove si sono registrati i maggiori focolai di morbillo nei bambini in età prescolare ha evidenziato come solo circa il 50% dei bimbi era stato vaccinato contro il morbillo entro il secondo anno di età. Ancora i bimbi ispanici e neri americani risultarono essere meno correttamente vaccinati per l'età rispetto ai bimbi bianchi.
Dopo l'aumento negli anni 1988-1991, i casi di morbillo si sono rapidamente ridotti, principalmente come conseguenza delle intense campagne vaccinali messe in atto in particolare per i bambini in età prescolare. I tassi di vaccinazione anti morbillo nei bambini di 2 anni di età sono passati dal 70% nel 1990 al 91% nel 1997.
Dal 1993 gli USA hanno registrato ogni anno meno di 500 casi di morbillo e meno di 200 casi/anno sono stati registrati a partire dal 1997. Il tasso più basso di casi di morbillo è stato registrato nel 2004 con 37 casi. I dati epidemiologici e virologici disponibili evidenziano come la trasmissione del virus del morbillo negli USA sia stata interrotta. La maggior parte dei casi di morbillo sono oggi legati a casi importati.

Il grafico successivo evidenzia lo stesso andamento del rapporto incidenza morbillo/introduzione vaccino antimorbillo in Inghilterra e nel Galles, dove il vaccino antimorbillo è stato introdotto nel 1968.



Andamento di morbillo e pertosse in Inghilterra, Galles e Stati Uniti in rapporto alla vaccinazione



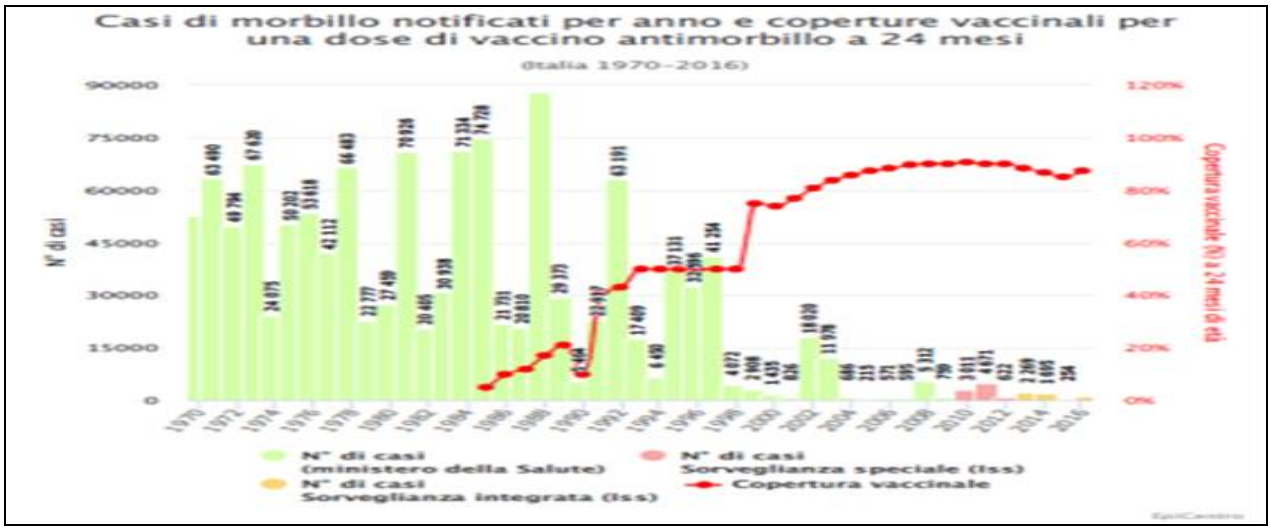
Da: Paul E.M. FINE. Herd immunity: history, theory, practice. Epidemiol. Rev. 1993. 15;2: 265-302.

In Italia il vaccino antimorbillo si è reso disponibile nel 1976. Dal 1979 il vaccino antimorbillo è stato raccomandato nei bambini di 15 mesi di età.

Nel 1990 è stato introdotto il vaccino trivalente morbillo-parotite-rosolia (MPR) nel programma nazionale di vaccinazione, con l'indicazione alla vaccinazione all'età di 15 mesi.

Nel 1999 l'indicazione alla prima dose di MPR è stata portata a 12-15 mesi con la seconda dose di MPR introdotta a 5-6 o 11-12 anni.

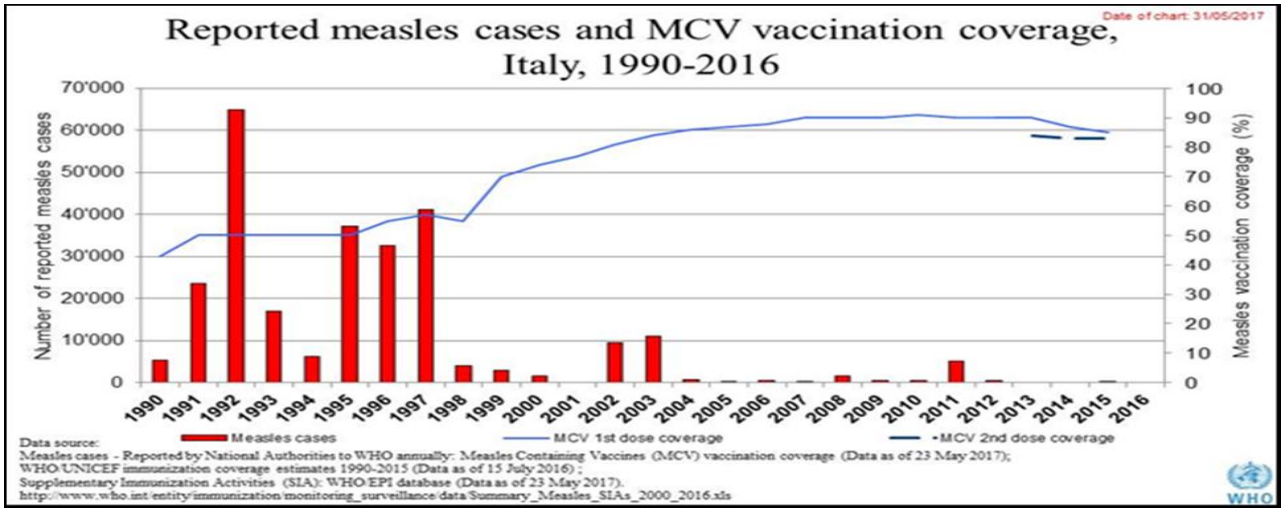
Nel diagramma che segue sono riportati i casi di morbillo notificati in Italia dal 1970 al 2016 (Epicentro).
Appare evidente il rapporto tra ampliamento della copertura vaccinale e riduzione dell'infezione morbillosa.
È, d'altro canto, evidente come si tratti di anni nei quali non si registra alcuna radicale modificazione delle condizioni igieniche.

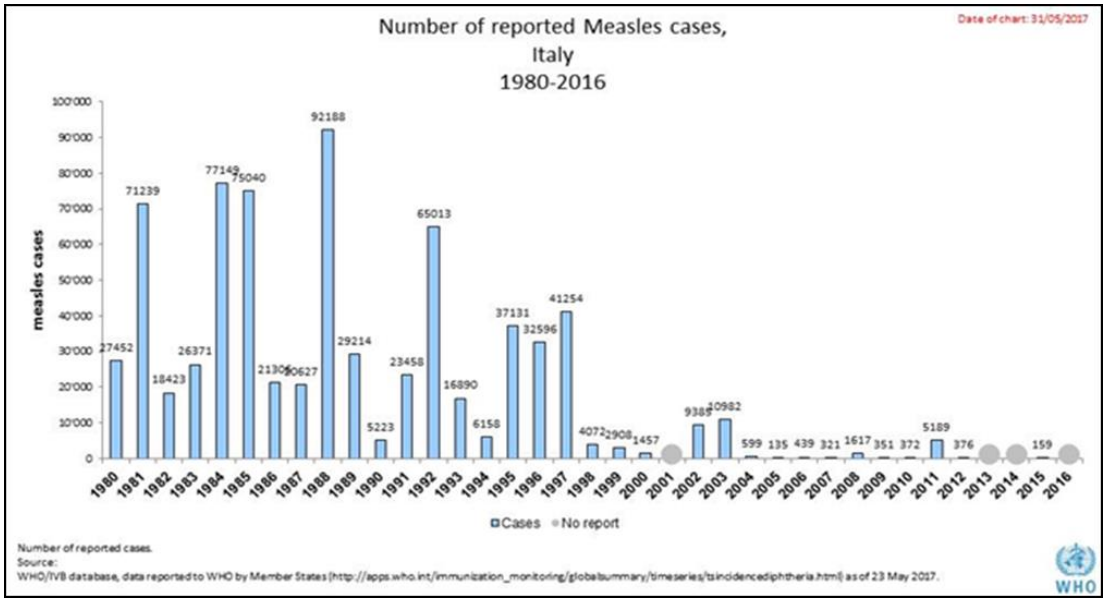


Dal 1970 alla fine degli anni '90 il morbillo ha presentato il tipico andamento ciclico con picchi epidemici molto elevati.

Con l'aumentare delle coperture vaccinali, dall'inizio degli anni 2000, l'ampiezza dei picchi si è ridotta considerevolmente e a partire dal 1997 si è allungato il periodo inter-epidemico. Tuttavia, la malattia continua a circolare nel nostro Paese e si verificano periodicamente epidemie (www.epicentro.iss.it).

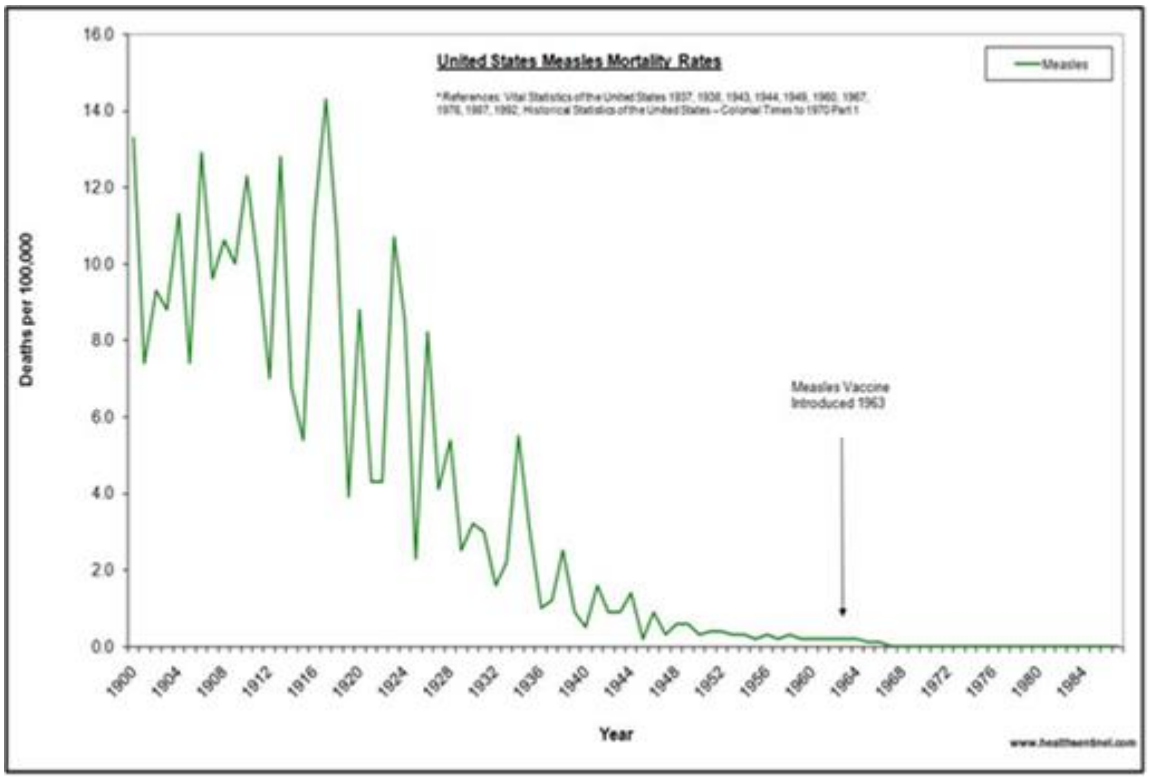
Le due tabelle che seguono, riprese dal data base dell'OMS (59) riportano l'andamento dei casi di morbillo in Italia in relazione all'andamento della copertura vaccinale con la prima dose di vaccino anti morbillo, anni 1990 – 2016 e i casi di morbillo in Italia negli anni dal 1980 al 2016.

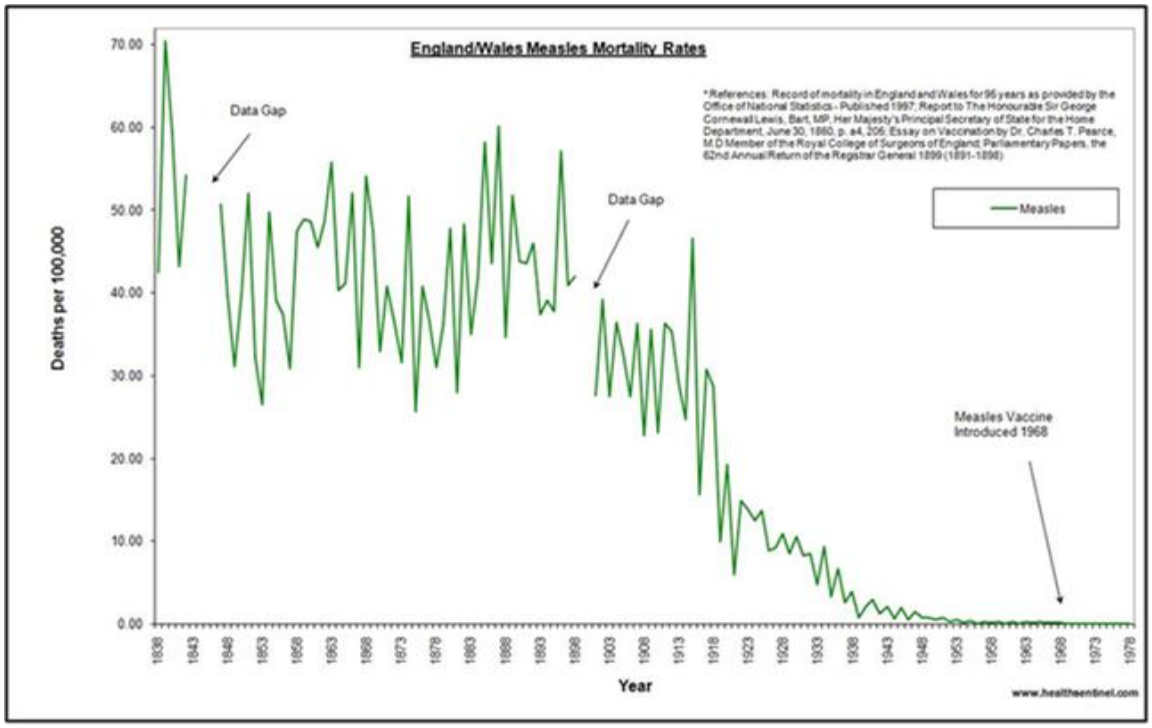




Si presentano anche alcuni grafici relativi all'andamento della mortalità per morbillo in USA, Inghilterra, Galles ed Italia. Per rendere più semplice la lettura dei grafici si sottolinea la diversa scala utilizzata rispetto alle tabelle relative ai dati di morbosità. Evidentemente sui dati di mortalità per morbillo hanno influito in modo significativo i migliorati regimi terapeutici farmacologici e le migliorate condizioni di vita.

Le due tabelle successive rappresentano i tassi di mortalità per morbillo negli Stati Uniti e in Inghilterra e Galles





Se esaminiamo i dati sotto riprotati per notifica e mortalità si evidenzia come a conferma dell'efficacia dei vaccini non debbano essere presi i dati di mortalità, sui quali come detto incidono altri fattori, ma i dati relativi alle notifiche di malattia.

Year	Notifications	Total Deaths
1940	409,521	857
1941	409,715	1,145
1942	286,341	458
1943	376,104	773
1944	158,479	243
1945	446,796	729
1946	160,402	204
1947	393,787	644
1948	399,606	327
1949	385,935	307
1950	367,725	221
1951	616,182	317
1952	389,502	141
1953	545,050	242
1954	146,995	45
1955	693,803	174

Year	Notifications	Total Deaths
1956	160,556	28
1957	633,678	94
1958	259,308	49
1959	539,524	98
1960	159,364	31
1961	763,531	152
1962	184,895	39
1963	601,255	127
1964	306,801	73
1965	502,209	115
1966	343,642	80
1967	460,407	99
1968	236,154	51
1969	142,111	36
1970	307,408	42
1971	135,241	28

Year	Notifications	Total Deaths
1972	145,916	29
1973	152,578	33
1974	109,636	20
1975	143,072	16
1976	55,502	14
1977	173,361	23
1978	124,067	20
1979	77,363	17
1980	139,487	26
1981	52,979	15
1982	94,195	13
1983	103,700	16
1984	62,079	10
1985	97,408	11
1986	82,054	10
1987	42,158	6

Year	Notifications	Total Deaths
1988	86,001	16
1989	26,222	3
1990	13,302	1
1991	9,680	1
1992	10,268	2
1993	9,612	4
1994	16,375	0
1995	7,447	1
1996	5,614	0
1997	3,962	3
1998	3,728	3
1999	2,438	3
2000	2,378	1
2001	2,250	1
2002	3,232	1*
2003	2,488	0

Year	Notifications	Total Deaths
2004	2,356	1
2005	2,089	0
2006	3,705	1
2007	3,670	1
2008	5,088	2
2009	5,191	1
2010	2,235	0
2011	2,355	1
2012	4,210	1
2013	6,102	1
2014	1,851	0
2015	1,193	0
2016**	1,642	1

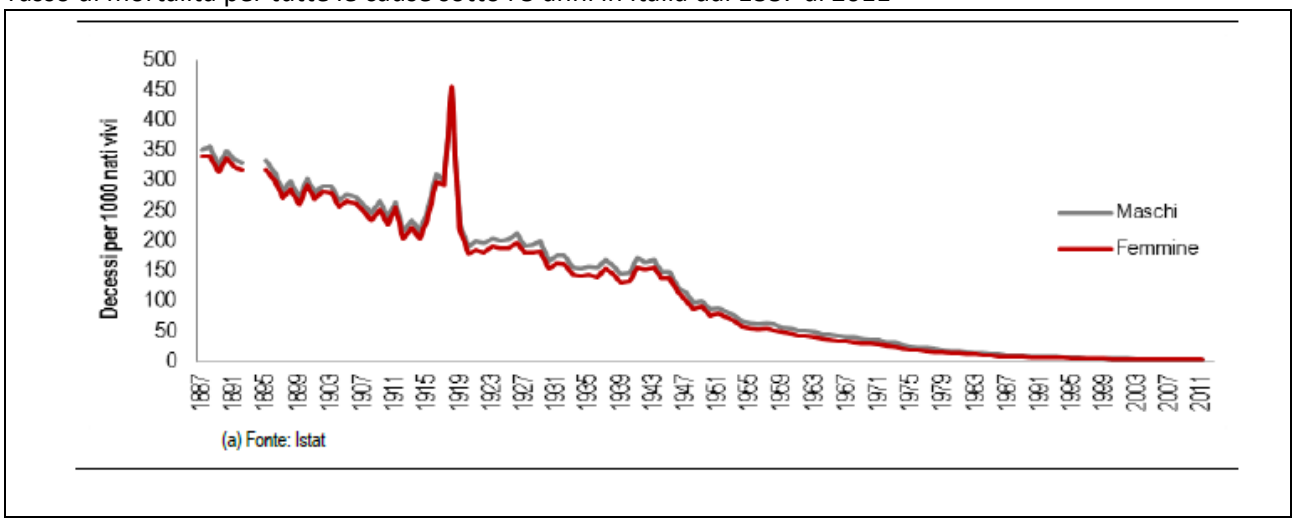
- Accertato non essere stata causata da infezione da morbillo
- ** Dati provvisori
-

L'ultimo caso di decesso riferibile a morbillo prima del 2006 risale al 1992. Nel 2006 si è verificata la morte per morbillo di un ragazzo di 13 anni con concomitante patologia polmonare in trattamento con immunospressori. Un altro decesso nel 2008 è stato conseguenza di una malattia acuta da morbillo in un bambino non vaccinato con deficit immunitario congenito. Nel 2013 è stata segnalato il decesso di un uomo di 25 anni, a seguito di una polmonite acuta, quale complicanza del morbillo. Nel 2016 è stata riportata la morte di un bimbo di 10 mesi con complicazioni conseguenti ad un'infezione secondaria. Tutti i decessi segnalati dal 1992 si sono verificati in soggetti anziani e sono stati causati da efeftti tardivi del morbillo, acquisito nel corso degli anni 80 o prima, in occasione di epidemie di morbillo.
Da GOV.UK Public Health England Research and analysis. England and Wales: 1 - Measles notifications and deaths in England and Wales: 1940 to 2016. Source: Office for National Statistics.

Evidentemente parlando di mortalità rispetto a tutte le cause di morte anche il dato relativo alle malattie infettive e, nel caso specifico, il morbillo va visto alla luce della progressiva riduzione negli anni della mortalità infantile.

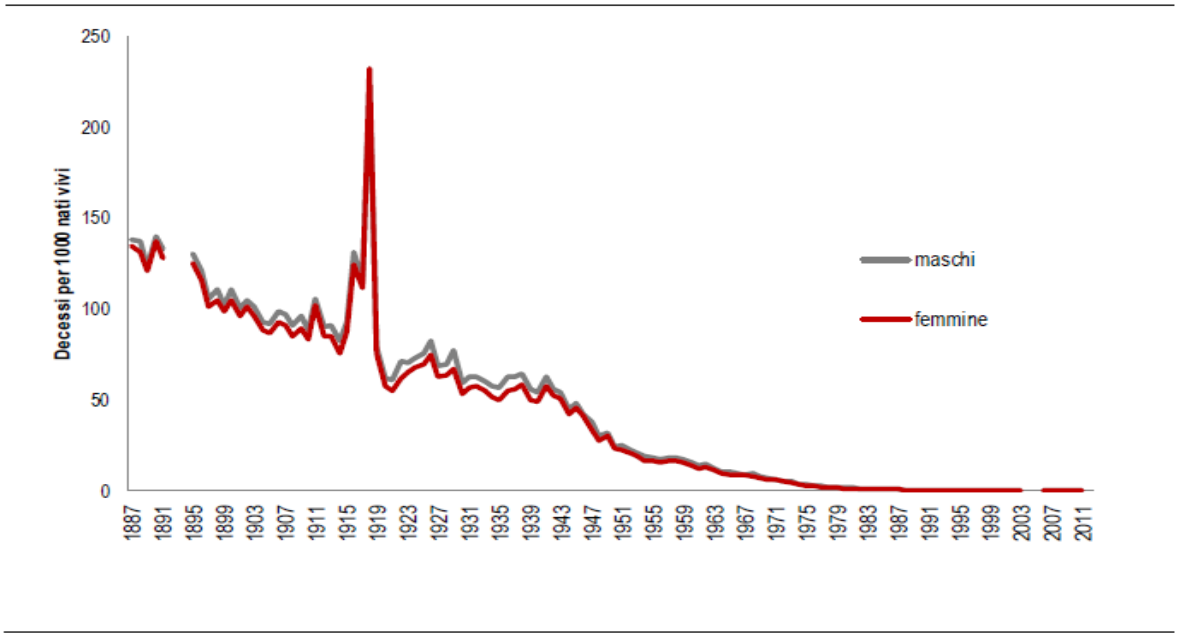
La successiva figura tratta da ISTAT Statistiche Focus Anni 1887-2011 La mortalità dei bambini ieri e oggi in Italia evidenzia molto chiaramente la progressiva riduzione della mortalità in Italia nel corso degli anni.

Tasso di mortalità per tutte le cause sotto i 5 anni in Italia dal 1887 al 2011



Dalla stessa pubblicazione riportiamo la figura che mostra il calo di mortalità per malattie infettive.

Tasso di mortalità sotto i 5 anni in Italia dal 1887 al 2011 per malattie infettive



Dalla pubblicazione “ISTAT-UNICEF La mortalità dei bambini ieri e oggi l’Italia post-unitaria a confronto con i Paesi in via di sviluppo” riportiamo una tabella relativa alle principali cause di morte sotto i 5 anni in Italia dal 1895 al 2008

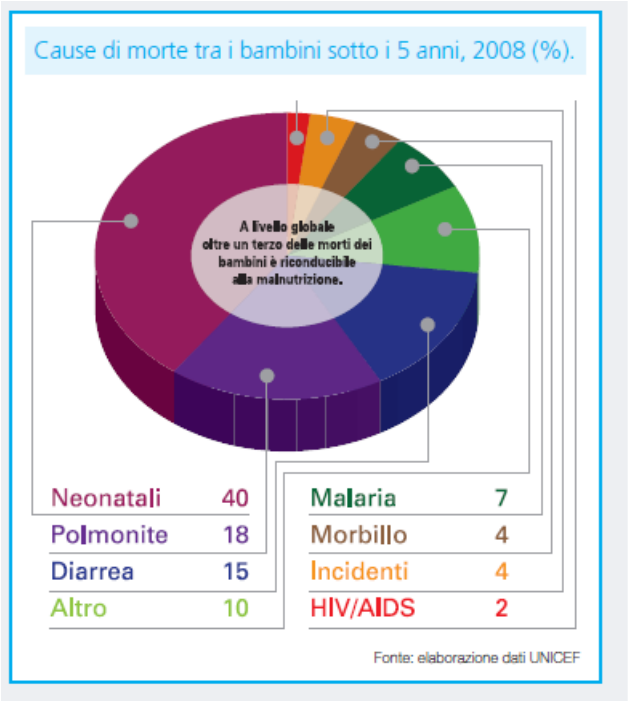
Cause di morte	1895	1911	1918	1931	1943	1961	1971	1981	1991	2008
Tubercolosi	13,5	9,9	12,2	3,9	2,6	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Influenza, bronchite e polmonite	74,2	69,9	180,9	43,7	43,7	10,9	5,5	1,2	0,2	0,0
Altre infettive e apparato respiratorio	49,8	30,8	30,3	14,6	7,9	1,6	0,5	0,1	0,1	0,0
Pertosse	*8,4*	*6,5*	*5,2*	*3,0*	*1,6*	*0,2*	*0,0*	*0,0*	*0,0*	*0,0*
Morbillo	*10,2*	*7,8*	*7,4*	*3,3*	*0,8*	*0,2*	*0,2*	*0,0*	*0,0*	*0,0*
Malaria	*7,4*	*2,2*	*4,3*	*1,1*	*0,4*	*0,0*	*0,0*	*0,0*	*0,0*	*0,0*
Gastroenterite, colite, appendicite, febbri tifoidi e paratifoidi	91,7	61,5	115,0	60,7	51,1	7,1	1,8	0,1	0,0	0,0
Violente	2,4	2,9	2,9	2,7	2,5	1,3	1,1	0,7	0,4	0,2
Cause di morte mal definite	6,5	1,6	5,4	0,5	4,4	0,2	0,2	0,3	0,4	0,1
Altre cause di morte	88,0	84,7	116,8	44,2	53,1	26,0	22,9	13,7	8,2	3,6
Malfomazioni congenite*	-	-	-	*2,2*	*3,1*	*3,6*	*3,9*	*3,6*	*2,2*	*1,0*
MORTALITÀ TOTALE	**326,0**	**261,4**	**463,4**	**170,4**	**165,3**	**47,3**	**32,1**	**16,1**	**9,3**	**3,9**

** Per gli anni 1895, 1911 e 1918 la classificazione non prevede le malformazioni congenite.*

Fonti: Istat ed elaborazioni Istat su dati dello Human Mortality Data Base.

A tutt'oggi nel mondo il morbillo rappresenta una delle prime cause di morte infantile, infatti sempre dalla pubblicazione "ISTAT-UNICEF La mortalità dei bambini ieri e oggi l'Italia post-unitaria a confronto con i Paesi in via di sviluppo" vediamo come <<*il 40% dei bambini che muoiono ogni anno, perde la vita per varie complicazioni neonatali, mentre le principali cause "dirette" di morte dei bambini nei primi 5 anni di vita sono: polmonite e altre infezioni respiratorie acute (18%); diarrea (15%); malaria (7%); morbillo (4%); incidenti e ferite (4%); AIDS (2%), oltre a diverse altre cause (10%)*>>.

Il dato è rappresentato nella successiva figura presa sempre dalla stessa pubblicazione



Poliomielite

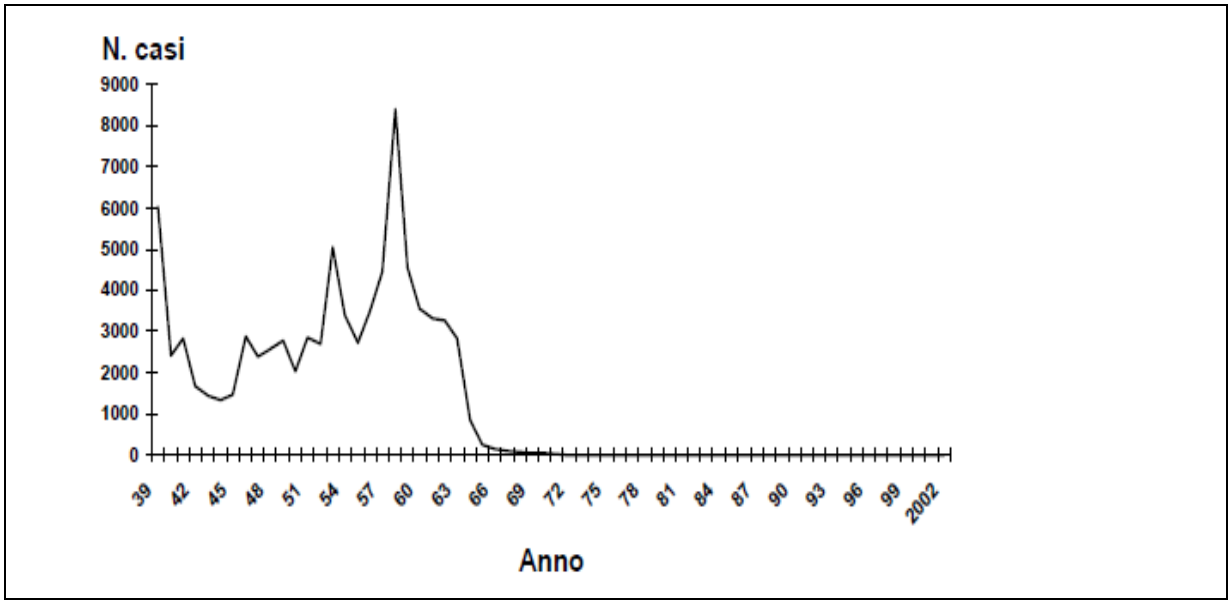
Benché per i poliovirus le caratteristiche di diffusione e di immunità di gregge dipendano anche in modo significativo dalle condizioni di igiene delle diverse aree, anche in questo caso l'importanza della introduzione e diffusione della vaccinazione risulta inequivocabile.

La vaccinazione contro la poliomielite è stata introdotta in Italia alla fine degli anni '50, nel 1964 è stata condotta una campagna di vaccinazione di massa e dal 1966 la vaccinazione è diventata obbligatoria per tutti i nuovi nati dal 1966. La copertura vaccinale è rimasta elevata fino al 2013 con almeno il 95% dei bambini vaccinato entro i 2 anni di età; dal 2013 si è registrato un calo anche di questa vaccinazione, oggi al di sotto della soglia del 95%.

Dall'andamento della poliomielite in Italia tra la prima metà del secolo scorso e i primi anni 2000 si evidenzia l'assoluta importanza dell'introduzione della vaccinazione e della sua successiva massiva estensione nell'eradicazione di questa infezione in Italia.

Andamento della poliomielite paralitica in Italia; 1939 – 2002 (Da ISS Centro Nazionale di Epidemiologia - Sorveglianza e Promozione della Salute - Epidemiologia delle Malattie Infettive Informazioni utili sulle vaccinazioni Roma, 14 febbraio 2005).

I dati si riferiscono alle notifiche obbligatorie di malattie infettive, che per la poliomielite prevedono la segnalazione delle sole forme paralitiche.



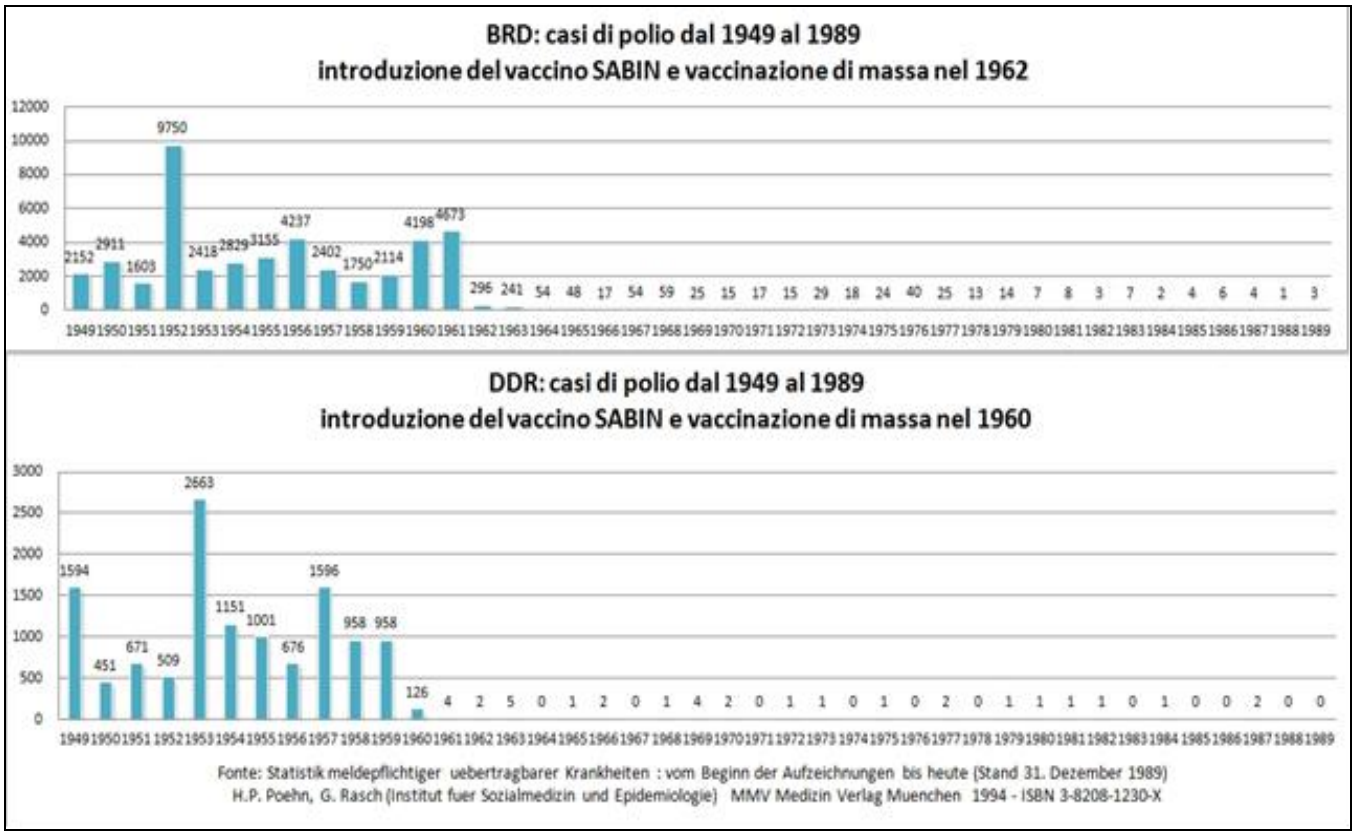
Tra il 1939 ed il 1962, prima dell'introduzione della vaccinazione di massa, erano segnalati in media circa 3.000 casi di poliomielite paralitica all'anno con un picco di 8.300 casi nel 1958. Dagli inizi degli anni '60, l'incidenza della poliomielite in Italia si è drasticamente ridotta. Nel 1982 si è verificato l'ultimo caso di poliomielite paralitica acquisita.

In Europa si sono registrati casi di poliomielite paralitica sino al 2001.

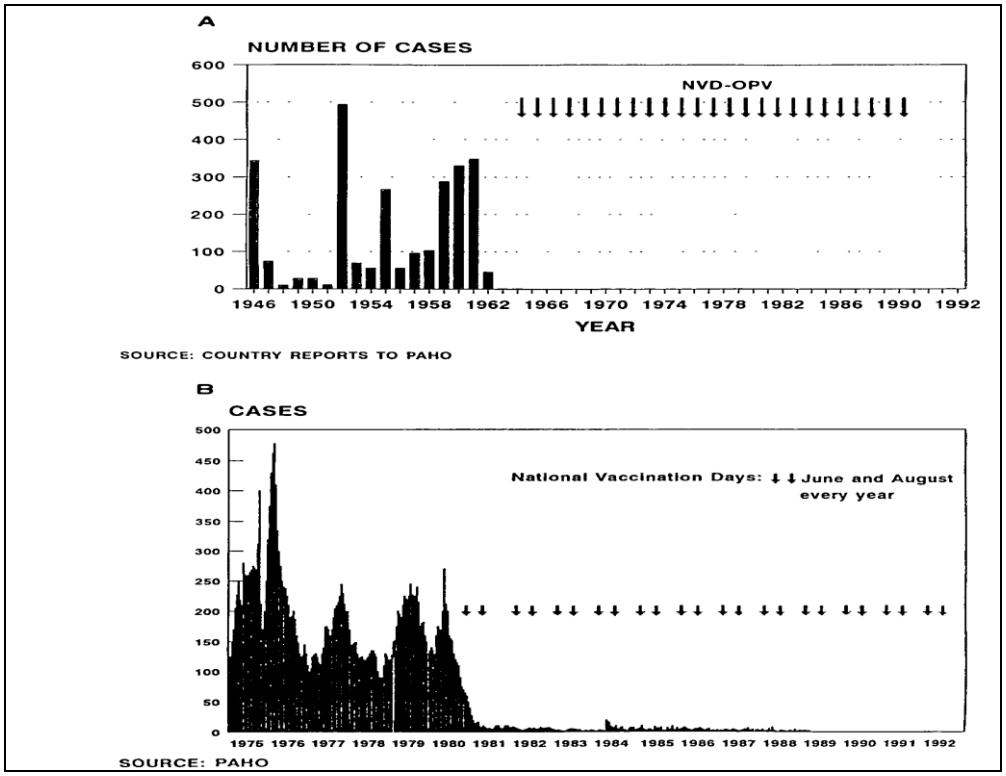
La Germania est ha introdotto la vaccinazione antipolio di massa nel 1960, la Germania ovest nel 1962. I casi di poliomielite crollarono con l'introduzione del vaccino due anni prima in Germania Est.

Risulta difficile pensare che le condizioni igieniche, stiamo parlando di fine anni '50 primi anni '60, siano cambiate in modo così drastico e repentino nello stesso momento dell'introduzione del vaccino, così da determinare una tale rapida diminuzione dei casi di malattia.

Il dato è ben rappresentato nei seguenti grafici:



Nel grafico seguente si riporta l'andamento dei casi di poliomielite notificati a Cuba (A) e in Brasile (B) in rapporto agli effetti dei programmi nazionali di vaccinazione (giorni nazionali della vaccinazione – frecce) - PAHO, Pan American Health Organization.
Anche in questo caso sembra confermarsi quanto detto a proposito della situazione nella ex Germania dell'Est.

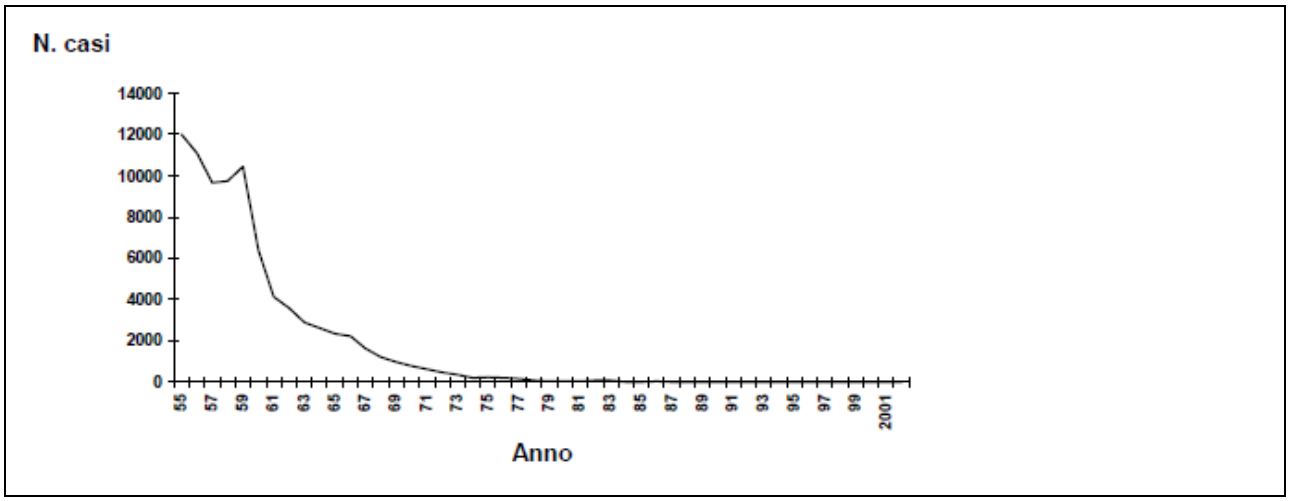


Da: Paul E.M. FINE. Herd immunity: history, theory, practice. Epidemiol. Rev. 1993. 15;2: 265-302.

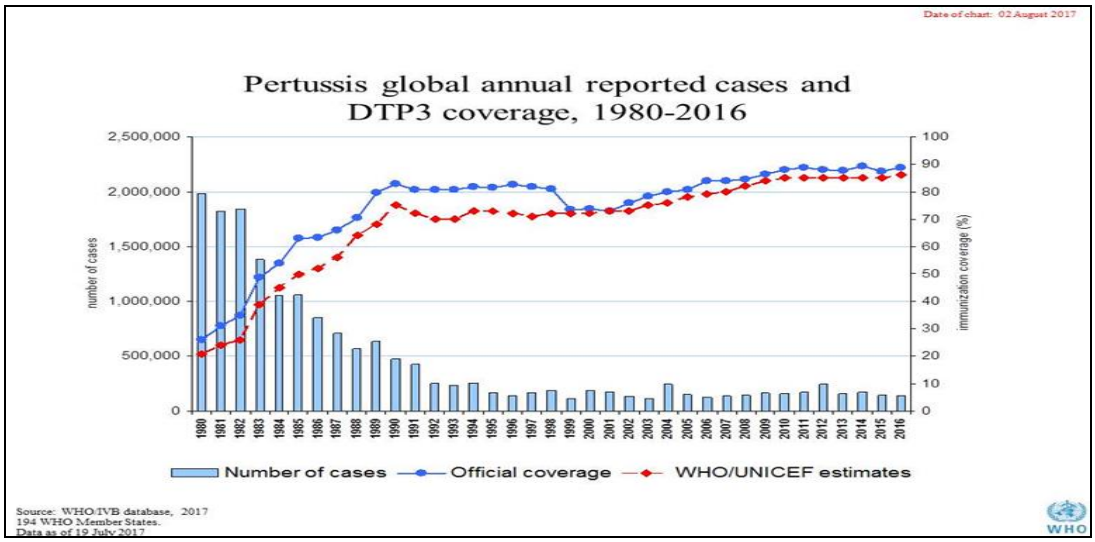
Difterite
La vaccinazione antidifterica è disponibile in Italia dal 1929 ed è divenuta obbligatoria per i nuovi nati nel 1939.
Tuttavia, la diffusione della vaccinazione risultò assai bassa fino agli anni successivi alla fine della seconda guerra mondiale.
Dagli anni '50 iniziò una maggiore diffusione della vaccinazione anti difterite. Dal 1968 la vaccinazione antidifterite è somministrata contemporaneamente a quella antitetanica.
Dal 1981 i bambini devono essere vaccinati con 3 dosi del vaccino antidiftotetanico nel primo anno di vita. Anche in questo caso a partire dal 2015 si è registrato un calo della vaccinazione che risulta inferiore alla soglia del 95% entro i 2 anni di età.
Nel corso della prima metà del secolo scorso erano segnalati ogni anno circa 20.000 – 30.000 casi di difterite tra i bambini, con circa 1.500 morti all'anno.

L'ampia diffusione della vaccinazione ha consentito una rapida diminuzione del numero di casi e la difterite è ormai in Italia una malattia rarissima, tra il 1990 e il 2000 sono stati segnalati solo 5 casi, di cui uno importato dall'estero.

Andamento della difterite in Italia; 1955-2002 (Da ISS Centro Nazionale di Epidemiologia - Sorveglianza e Promozione della Salute - Epidemiologia delle Malattie Infettive Informazioni utili sulle vaccinazioni Roma, 14 febbraio 2005)



Pertosse
Riportiamo di seguito un grafico ripreso dal sito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (www.who.int/immunization/monitoring_surveillance) dal quale, nuovamente, si evince chiaramente l'importanza dell'introduzione della vaccinazione specifica nella diminuzione dei casi di malattia.



Tetano

Il Clostridium tetani, bacillo sporigeno, strettamente anaerobio, grampositivo, mobile e sensibilissimo al calore è ubiquitario. La straordinaria sopravvivenza di questo battere è legata alla sua forma di spora, in grado di resistere sia ai comuni disinfettanti che al calore fino a 100 – 120 C°. All'interno di una ferita la spora può trovare condizioni di carenza di ossigeno (come può verificarsi in presenza di lembi necrotici o tessuti poco irrorati dal sangue), ideali per la produzione di tossine. Il Clostridium tetani produce 2 esotossine: la tetanolisina, che ha scarso ruolo patogenetico, e la tetanospasmina, potente neurotossina del peso molecolare di 150.000 dalton, responsabile delle manifestazioni cliniche del tetano. Tutti i ceppi di Clostridium tetani producono la medesima tetanospasmina. La tetanospasmina è un potentissimo veleno, secondo per potenza soltanto alla tossina botulinica. La dose letale per l'uomo è molto bassa: 2,5 ng/kg di peso corporeo.

Il tetano costituisce l'unica malattia prevenibile da vaccino che non si trasmette per contagio da persona a persona.

La vaccinazione antitetanica conferisce solo una protezione individuale e, contrariamente a quanto accade per le altre vaccinazioni, la presenza di un'elevata copertura vaccinale non determina immunità di gregge, cioè non costituisce una "barriera" alla circolazione dell'infezione in grado di proteggere anche chi non è vaccinato.

Il tetano non potrà essere mai eradicato in quanto risulta impossibile eliminare le spore dal terreno e più in generale dall'ambiente di vita. S

e un bimbo non viene vaccinato contro il tetano, quindi, resta esposto al rischio d'infezione tetanica per tutta la vita.

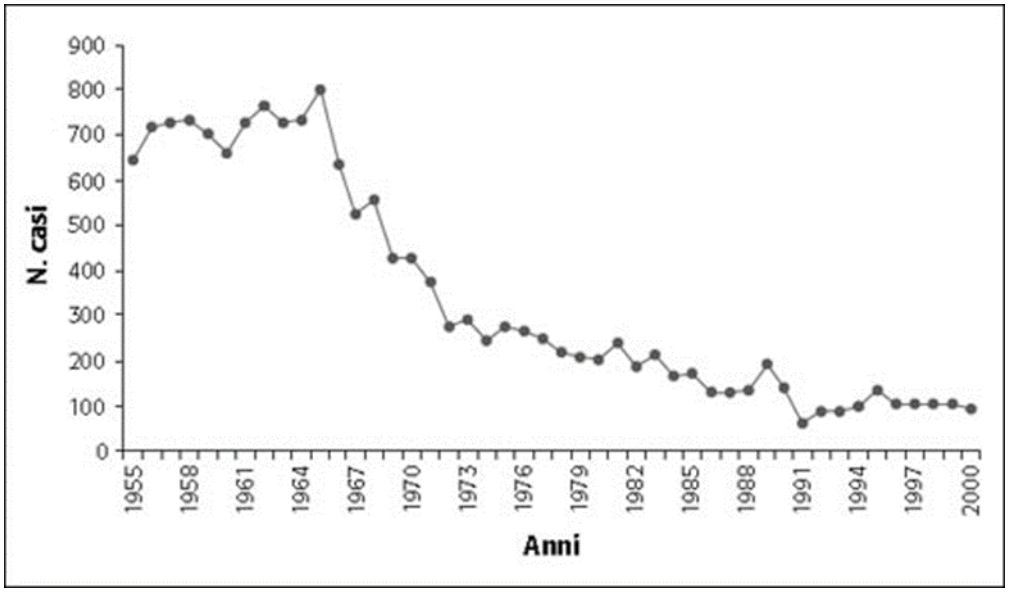
La vaccinazione antitetanica è obbligatoria dal 1963 per specifiche categorie lavorative e per i bambini nel secondo anno di età.

Dal 1968 la vaccinazione viene effettuata nel primo anno di vita. Il vaccino è in genere somministrato in combinazione con la componente antidifterica e le coperture vaccinali sono sovrapponibili (attualmente il vaccino antitetanico è somministrabile in forma trivalente, in associazione con anti polio e anti difterite).

Anche per il tetano, il numero di casi in Italia è drasticamente diminuito con l'introduzione della vaccinazione.

Si è passati così da oltre 700 casi annuali segnalati alla fine degli anni '50 ad una media di 200 casi ogni anno nel periodo 1971-1989.

Casi di tetano in Italia dal 1955 al 2000 Epicentro (www.epicentro.iss.it)



Nel periodo 1994-2003 i soggetti di età superiore ai 65 anni hanno rappresentato il 70% dei casi di tetano. Confrontando l'ultimo decennio con il precedente, si evidenzia come l'incidenza dei casi di tetano nei soggetti ultrasessantacinquenni sia diminuita meno rispetto alle altre fasce d'età. Tra gli anziani, le donne sono maggiormente colpite con un rapporto maschi/femmine di 1:3 e un picco massimo d'incidenza di 0,24/100.000 abitanti (60).

Come negli altri paesi dove i bambini sono adeguatamente vaccinati, in Italia il tetano viene osservato soprattutto negli adulti e negli anziani che, nati prima dell'introduzione della vaccinazione, non sono protetti contro questa malattia. In particolare, il gruppo di popolazione più colpito è rappresentato dalle donne anziane, che non sono state vaccinate da bambine, non hanno svolto il servizio militare (per il cui assolvimento era obbligatoria la vaccinazione antitetanica) né sono state vaccinate da adulte per motivi lavorativi (ISS Centro Nazionale di Epidemiologia - Sorveglianza e Promozione della Salute - Epidemiologia delle Malattie Infettive Informazioni utili sulle vaccinazioni Roma, 14 febbraio 2005).

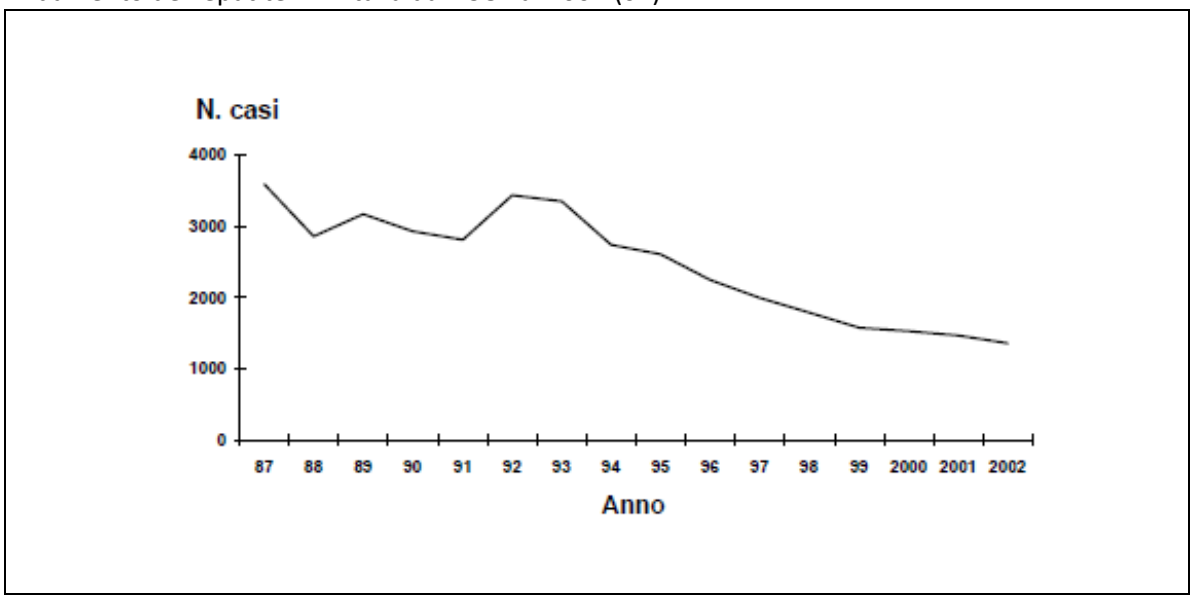
Epatite B

Il vaccino è stato introdotto in Italia nel 1983, offerto a determinate categorie a rischio (tossicodipendenti, omosessuali, persone con più di 2 partners sessuali, operatori sanitari, conviventi di portatori di HBsAg, figli di madri HBsAg positive, emodializzati, politrasfusi).
Dal 1991 è stata introdotta la vaccinazione per i neonati e gli adolescenti (Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) Istituto Superiore di Sanità Epidemiologia dell'epatite B in Italia dopo l'introduzione della vaccinazione universale per HBV).

Prima di questa data erano segnalati circa 3.500 nuovi casi di epatite B all'anno. Il tasso medio di prevalenza dei portatori cronici nella popolazione italiana era del 2%, con punte del 6% in alcune regioni e in alcune aree metropolitane.
Successivamente all'introduzione del vaccino anti epatite B l'incidenza della malattia si è notevolmente ridotta, con una diminuzione del 62% dal 1987 al 2002.
La riduzione è stata ancor più marcata nei bambini fino a 14 anni, dove si è passati da 356 casi nel 1987 a 29 casi nel 2002 (91%).

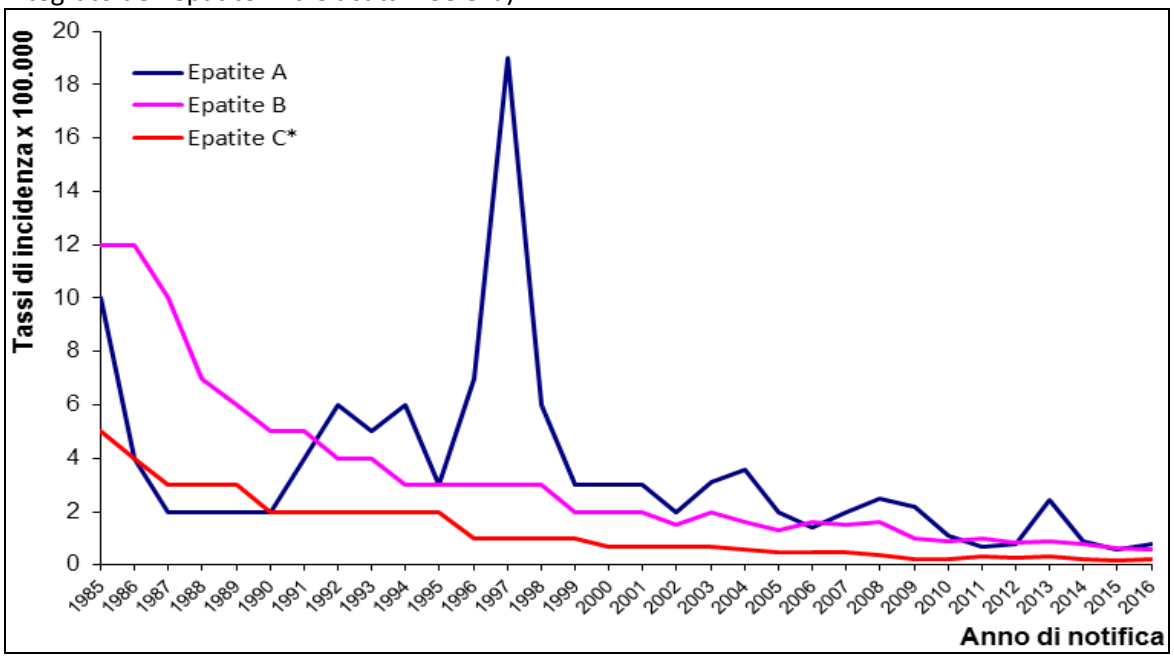
Il grafico successivo ben rappresenta questa situazione:

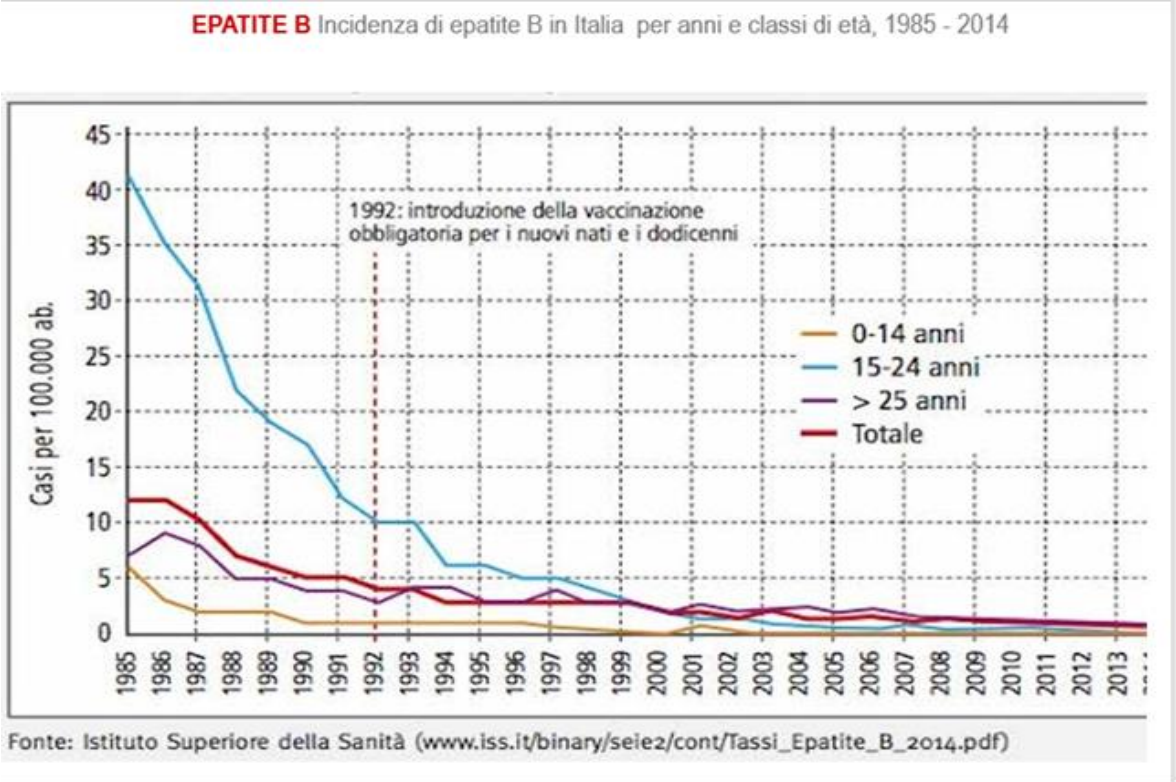
Andamento dell'epatite B in Italia dal 1987 al 2002 (61)



L'andamento complessivo negli anni dal 1985 al 2016 mostra che il più drastico decremento è avvenuto a partire dal 1991 in seguito all'introduzione della vaccinazione universale obbligatoria per tutti i nuovi nati e per i dodicenni.
La diminuzione di incidenza ha interessato in particolar modo i soggetti d'età 15-24 anni, (verosimilmente grazie alla vaccinazione nei dodicenni).
Oggi i soggetti che sviluppano epatite B sono soprattutto maschi (75,3%) fra i 35 e i 54 anni (63,8%) (Epicentro Epatite virale Aspetti epidemiologici (www.epicentro.iss.it).

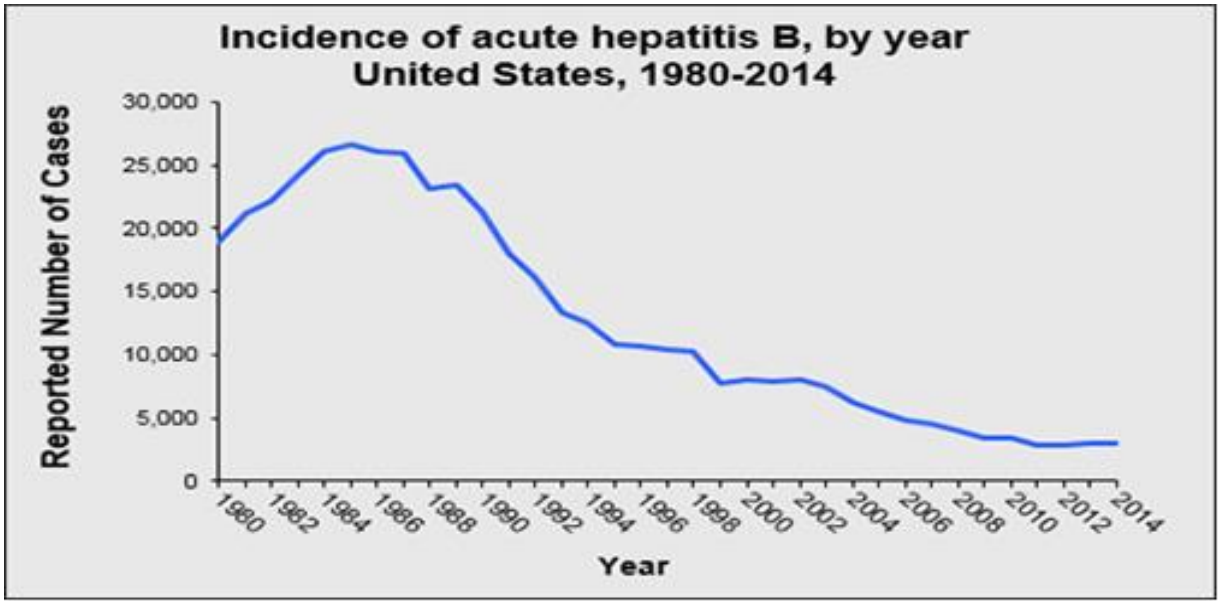
Tassi di incidenza per 100.000 abitanti per epatiti virali acute per anno 1985 - 2016 (Sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta – Seieva)





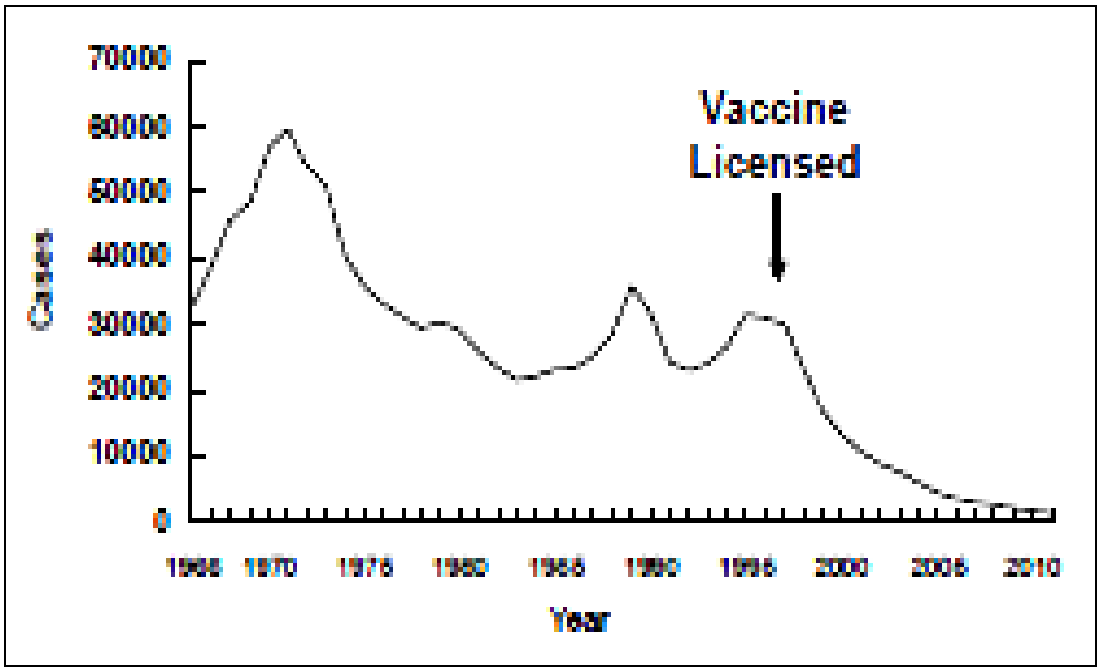
Il dato è confermato dai Center for Diseases Control che evidenziano come <<*Il tasso di nuove infezioni da Epatite B si è ridotto di circa l'82% a partire dal 1991, quando è stata implementata la strategia nazionale per l'eliminazione dell'infezione da HBV. La diminuzione di casi è stata maggiore tra i bambini nati dal 1991, quando fu per la prima volta raccomandata la vaccinazione di routine per i bambini*>> (62).

Il grafico successivo, sempre ripreso dal sito dei CDC, evidenzia chiaramente il reale andamento dell'infezione da epatite B negli USA in relazione alla diffusione del vaccino.



Analogo rapporto tra introduzione vaccino e marcata caduta delle infezioni è evidenziabile anche per l'epatite A, come riportato nel grafico successivo.

Andamento dell'infezione da Epatite A negli USA anni 1966-2011 (CDC Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases 13th Edition)



I dati presentati evidenziano in modo molto chiaro l'importanza fondamentale che hanno avuto i vaccini nel ridurre la diffusione di molte malattie infettive.
Evidentemente l'importanza dei vaccini per le singole malattie prevenibili da vaccino è strettamente connessa alle modalità di trasmissione dell'agente infettivo, risultando nella popolazione generale più incisiva per le malattie trasmesse per via aerea. Innegabile è, comunque, l'importanza dei vaccini anche nei confronti di malattie trasmesse per via ematica o per via oro-fecale come l'epatite B, l'epatite A o l'infezione da rotavirus, in particolare in determinati gruppi di popolazione.
Altrettanto indubbiamente, come già riportato, la riduzione di morbosità e mortalità per le malattie prevenibili da vaccino accanto all'azione fondamentale rappresentata dalla diffusione delle vaccinazioni si è giovata anche di altri interventi efficaci quali gli antibiotici, le migliorate condizioni igieniche, economiche e sociali.

La tabella che segue, ripresa dal sito dell'Istituto Superiore di Sanità (www.epicentro.iss.it) conferma questa situazione.

Tabella: Riduzione percentuale dei casi di alcune malattie prevenibili da vaccino rispetto all'epoca pre-vaccinale in Italia (Fonte dati: Istat; Ministero della Salute)

	Media annuale dei casi in epoca pre-vaccinale	Media casi nel periodo (2010-2013)	Riduzione %
Morbillo	74.000	2949	-96,0%
Rosolia	15.000	96	-99,4%

	Media annuale dei casi in epoca pre-vaccinale	Media casi nel periodo (2010-2013)	Riduzione %
Poliomielite	2000	0	-100%
Epatite B	3000	419	-86,0%
Difterite	7000	0	-100%
Tetano	700	60	-91,4%
Pertosse	21.000	509	-97,6%

Analogo andamento e rapporto vaccino/decremento malattia prevenibile da vaccini è evidenziato nella prossima tabella che presenta la situazione nel Regno Unito (63):

Effetto dei vaccini sull'incidenza delle malattie infettive			
Malattia	Prima della vaccinazione (n)	Anno di riferimento	Dopo l'introduzione del vaccino (n)
Difterite	46.281	1940	4
Morbillo	409.521	1940	186
Parotite	20.713	1989	175
Pertosse	53.607	1940	2996
Poliomielite	1.066	1940	2*
Rosolia	24.570	1989	99
Sindrome della rosolia congenita	73	1971	0
Tetano	19	1969	6
Haemophilus influenzae tipo b	655	1989	56

*Casi associati alla vaccinazione

Da: D. M. Salisbury et al. Vaccine programmes and policies British Medical Bulletin 2002;62: 201–211

Analoghi dati sono riportati relativamente alla mortalità per malattie prevenibili da vaccino negli USA.

TABLE 13–1. Comparison of Twentieth Century Annual Morbidity* and Current Morbidity of Vaccine-Preventable Diseases of Children in the United States

DISEASE	TWENTIETH CENTURY ANNUAL MORBIDITY	2000†	PERCENTAGE DECREASE
Smallpox	48,164	0	100
Diphtheria	175,885	4	99.99
Measles	503,282	81	99.98
Mumps	152,209	323	99.80
Pertussis	147,271	6755	95.40
Polio (paralytic)	16,316	0	100
Rubella	47,745	152	99.70
Congenital rubella syndrome	823	7	99.10
Tetanus	1314	26	98.00
Haemophilus influenzae type b and unknown (<5 years)	20,000	167	99.10

*Typical average during the 3 years before vaccine licensure.

†Provisional data.

Da: Vaccination mandates: the public health imperative and individual rights di KM Malone e AR Hinman in: Law in public health practice United States New York Oxford University Press, 2003, p. 262-284.

Come per tutti i farmaci l'efficacia del singolo vaccino non raggiunge il 100% in tutti i soggetti vaccinati; le differenze possono essere dovute a caratteristiche del soggetto vaccinato, che solo in parte possono essere valutate al momento di eseguire la vaccinazione, e a caratteristiche del singolo vaccino.
Riportiamo a seguire alcuni dati sull'efficacia di alcuni vaccini, in particolare per quanto riguarda le caratteristiche del singolo vaccino.

4. Efficacia dei vaccini

L'efficacia dei nuovi vaccini viene valutata sia attraverso gli studi di fase sia andando a monitorare l'incidenza delle malattie prevenibili con la vaccinazione nella popolazione target.
Per efficacia si intende la capacità di un vaccino di evitare la comparsa, in un soggetto vaccinato in modo adeguato e dopo il periodo necessario per la comparsa della risposta immunitaria, della infezione dovuta a quello specifico agente biologico. Si distingue il termine di efficacia del vaccino (efficacy), che si riferisce alla protezione indotta dal vaccino misurata tramite studi controllati randomizzati condotti in genere in condizioni standardizzate ottimali (stoccaggio e somministrazione dei vaccini in condizioni ben controllate soggetti partecipanti allo studio in buona salute), dall'efficienza (effectiveness) del vaccino nel produrre protezione misurata in studi osservazionali comprendenti soggetti con possibili comorbidità ai quali il vaccino è stato somministrato da diversi operatori sanitari in condizioni "reali", non standardizzate.

Per la valutazione dell'efficacia dei vaccini dopo l'immissione sul mercato lo studio caso-controllo rappresenta la metodologia di indagine più utilizzata. I risultati di questi studi forniscono importanti informazioni sul livello di protezione fornito dai vaccini. Tuttavia, si tratta di studi difficili anche per la presenza di numerosi possibili fattori di confondimento, che devono essere condotti in modo rigoroso al fine di evitare errori o interpretazioni non corrette (64).

In base alla tipologia di antigeni presenti i vaccini possono essere di diverso tipo:
vaccini vivi attenuati (ad esempio quelli anti morbillo, rosolia, parotite, varicella, febbre gialla e tubercolosi), prodotti a partire da agenti infettivi che permangono vivi ma che sono privati, o mantengono una minima capacità di dare luogo alla malattia; **vaccini inattivati** (ad esempio quelli anti epatite A, anti poliomielite e anti influenzale split), prodotti utilizzando virus o batteri uccisi tramite calore oppure o sostanze chimiche; **vaccini ad antigeni purificati** (ad esempio quelli anti pertosse acellulare, anti meningococco e anti influenzale a sub-unità), prodotti attraverso raffinate tecniche di purificazione delle componenti batteriche o virali; **vaccini ad anatossine** (quali l'anti tetanico e l'anti difterite), prodotti utilizzando molecole provenienti dall'agente infettivo, non in grado di provocare la malattia ma in grado di essere riconosciuti dall'organismo che riceve il vaccino come estranei e quindi di attivare le difese immunitarie dell'organismo; **vaccini a Dna ricombinante** (quali quelli anti epatite B e anti meningococco B), prodotti con metodi di ingegneria genetica, clonando e producendo una grande quantità di un determinato antigene.
In estrema sintesi si può riassumere il meccanismo del vaccino evidenziando come a seguito del primo contatto con l'antigene, il linfocita B produce solo IgM, immunoglobuline che si legano specificamente l'antigene, ma che non sono in grado di attivare la fagocitosi e, quindi, l'eliminazione dell'antigene stesso.
In questo modo non si ha l'eliminazione precoce dell'antigene che, invece, permane per maggior tempo a contatto con il sistema immunitario. In un secondo tempo, i linfociti B passano dalla produzione di IgM a quella di IgG, più rapide nell'attivare il complemento e nel determinare l'eliminazione dell'antigene. Al termine della risposta primaria alcuni linfociti B si differenziano in cellule di memoria grazie alle quali una seconda esposizione allo stesso antigene, mesi od anni dopo la prima, determina una rapida (alcune ore – pochi giorni) comparsa di IgG che raggiungono livelli 10-15 volte superiori a quelli prodotti nella risposta primaria, presentando, inoltre, una maggiore affinità verso l'antigene. I linfociti T CD8+ contribuiscono alla risposta immunitaria limitandola diffusione dell'agente infettivo riconoscendo e distruggendo le cellule infettate o secernendo specifiche citochine. L'attività dei linfociti B e dei linfociti T CD8+ è supportata dai linfociti CD4+ (T helper) tramite la produzione di specifici fattori di crescita e di richiamo cellulare.

Il diverso tipo di vaccino influenza la risposta immunitaria, determinando la prevalente attivazione di diversi effettori dell'immunità e conseguente ricaduta sull'entità dell'efficacia della risposta al vaccino (65).

L'efficacia protettiva della maggior parte degli attuali vaccini consegue alla formazione di specifici anticorpi, mentre il vaccino anti tubercolare (BCG) induce una risposta dei linfociti T con produzione di citochine che contribuiscono all'attivazione dei macrofagi e al controllo del micobattere tubercolare, avendo così una maggiore efficacia nei confronti della disseminazione dei micobatteri nell'organismo rispetto alla protezione dall'infezione.
La dimostrazione dell'efficacia di un vaccino richiede l'evidenza che la protezione mediata dal vaccino deriva, in un soggetto vaccinato, dalla presenza di determinati marker quali un titolo anticorpale o un numero di cellule antigene-specifiche superiore ad una determinata soglia. Anticorpi antigene specifici sono stati chiaramente dimostrati in grado di conferire una protezione da vaccino nei confronti di diverse malattie.
Gli anticorpi IgG indotti da un vaccino si rilevano principalmente a livello sierico. La neutralizzazione di patogeni che si localizzano a livello delle mucose è ottenuta principalmente dal passaggio di anticorpi sierici IgG indotti dal vaccino nella saliva o in altre secrezioni mucosali. Ciò richiede che la concentrazione delle IgG sieriche sia sufficientemente elevata da determinare un titolo protettivo a livello salivare o delle altre secrezioni mucosali. In genere una simile risposta non è indotta dai vaccini batterici polisaccaridici, ma è ottenuta dai vaccini coniugati, che sono quindi in grado di prevenire la colonizzazione nasofaringea oltre che l'infezione e la diffusione della malattia. Nella maggior parte dei casi l'immunizzazione non induce a livello delle mucose titoli anticorpali sufficientemente alti e duraturi da essere in grado di prevenire l'infezione localizzata. È solo in un secondo momento, dopo aver infettato le mucose, che gli agenti patogeni vengono a contatto con gli anticorpi indotti dalla vaccinazione. Questi vaccini benché in grado di controllare con successo la malattia non inducono una immunità in grado di "sterilizzare" le mucose infettate.
Gli attuali vaccini forniscono la protezione principalmente mediante la induzione di specifici anti corpi IgG sierici. Il vaccino anti tubercolare (BCG) è l'unico vaccino per il quale vi è dimostrazione che il principale meccanismo della risposta vaccinale è rappresentato dall'attivazione dei linfociti T.
I linfociti T CD4+ sembrano essere responsabili della persistenza nei bambini della protezione contro le manifestazioni cliniche della pertosse successivamente alla diminuzione degli anticorpi indotti dal vaccino, in bambini vaccinati in età infantile. Così nei bambini vaccinati contro il morbillo al sesto mese di vita non si produce una risposta anticorpale sufficiente a causa dello sviluppo incompleto del sistema immune e/o della residuale presenza degli anticorpi materni con effetto inibitorio. La vaccinazione determina anche la produzione di IFN-γ con attivazione dei linfociti T CD4+. Questi bambini rimangono suscettibili all'infezione da morbillo ma risultano protetti contro la forma grave della malattia e contro il rischio di morte da morbillo, verosimilmente a causa della capacità di clearance virale dei linfociti T indotti dalla vaccinazione.
La prevenzione delle infezioni può essere ottenuta solamente con la produzione di anticorpi indotta dai vaccini, mentre un'attenuazione dell'entità della malattia e la protezione contro le complicanze può essere determinata dai linfociti T, anche in assenza degli specifici anticorpi.
Nella successiva tabella sono sintetizzati i differenti tipi di risposta immunitaria derivati da diversi vaccini

Tipo di risposta immunitaria indotta da vaccino (Da Siegrist, C.A. (2008). Vaccine immunology. In Vaccines, S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, and P.A. Offit, eds. Philadelphia, PA: Elsevier Inc, pp. 17–36)

Vaccino	Tipo di vaccino	IgG sieriche	IgG mucosali	IgA mucosali	Linfociti T
Difterite	anatossina	++	(+)		
Epatite A	ucciso	++			
Epatite B	proteina (DNA ricombinante)	++			
Haemophilus influenzae B polisaccaridico	polisaccaridico	++	(+)		
Haemophilus influenzae B glucoconiugato	polisaccaridico legato a proteina	++	++		

Influenza	ucciso, sub unità	++	(+)		
Influenza intranasale	vivo attenuato	++	+	+	+ (CD8+)
Morbillo	vivo attenuato	++			+ (CD8+)
Meningococco polisaccaridico	polisaccaridico	++	(+)		
Meningococco coniugato	polisaccaridico legato a proteina	++	++		
Parotite epidemica	vivo attenuato	++			
Papillomavirus	particelle simili al virus	++	++		
Pertosse, cellula intera	ucciso	++			
Pertosse acellulare	proteina	++			+ ?(CD4+)
Pneumococco polisaccaridico	polisaccaridico	++	(+)		
Pneumococco coniugato	polisaccaridico legato a proteina	++	++		
Polio Sabin	vivo attenuato	++	++	++	
Polio Salck	ucciso	++	+		
Rabbia	ucciso	++			
Rotavirus	vivo attenuato			++	
Rosolia	vivo attenuato	++			
Tetano	anatossina	++			
Tubercolosi (BCG)	vivo attenuato				++ (CD4+)
Tifo	polisaccaridico	+	(+)		
Varicella	vivo attenuato	++			+ ?(CD4+)
Febbre gialla	vivo attenuato	++			

Vaccino anti morbillo

Il vaccino MPR risulta altamente efficace nella prevenzione del morbillo: 1 dose di MPR ha una efficacia del 95% quando somministrata all'età di 12 mesi o dopo; una seconda dose di vaccino raggiunge un'efficacia del 99% (66).

Vaccino anti parotite epidemica

Il vaccino MPR a seguito della prima dose mostra un'efficacia nella prevenzione della parotite epidemica dell'80 – 85% (range 75 – 91%); a seguito della seconda dose l'efficacia nella prevenzione della parotite epidemia è del 79 – 95% (67,68,69,70,71,72).

Vaccino anti rosolia

Il vaccino contro la rosolia presenta un'efficacia nella prevenzione della malattia del 95% (85 – 90%) e > 99% per quanto riguarda il riscontro laboratoristico di anticorpi specifici. L'efficacia del vaccino singolo e del vaccino MPR è sovrapponibile (73,74,75).

Vaccino anti Morbillo Parotite Rosolia (MPR)
La somministrazione di una dose di vaccino MPR risulta efficace nel 93% dei soggetti (range 39–100%) nei confronti del morbillo, nel 78% dei soggetti (range 49–92%) nei confronti della parotite epidemica, nel 97% dei soggetti (range 94–100%) nei confronti della rosolia.
La seconda dose del vaccino MPR ha un'efficacia del 97% (range 67-100%) nei confronti del morbillo e del 88% (range 66-95%) nei confronti della parotite epidemica.
I soggetti che ricevono due dosi del vaccino MPR sono considerati protetti per la durata della vita. Vi è evidenza sia epidemiologica sia sierologica che l'immunità per il morbillo indotta dal vaccino risulti nella maggior parte delle persone a lungo termine, verosimilmente per la durata della vita. Una dose di vaccino conferisce una protezione nei confronti della rosolia di lunga durata, verosimilmente per tutta la durata della vita. Una dose di vaccino MPR può determinare la persistente presenza di anticorpi verso la parotite epidemica (38).

Vaccino anti varicella
Una dose di vaccino anti varicella nei bambini risulta avere un'efficacia nel prevenire la malattia tra 80 e 85% e un'efficacia >95% nella prevenzione delle forme moderate e severe di malattia. Vi è evidenza che una seconda dose determina un aumento della risposta immune umorale e cellulare ben correlato con una aumentata protezione contro la malattia: efficacia tra l'88 e il 98 % nel prevenire ogni forma di varicella; in trial clinici condotti prima della commercializzazione del vaccino efficacia del 98% nel prevenire ogni forma di varicella e del 100% nel prevenire le forme gravi di varicella (76).
L'efficacia del vaccino anti varicella sembra essere inferiore nell'adulto rispetto al bambino. Adulti e adolescenti richiedono due dosi di vaccino per raggiungere tassi di sieroconversione simili a quelli dei bambini dopo una dose. Vi è evidenza che negli adulti che hanno ricevuto 2 dosi di vaccino anti varicella a distanza di 4 o 8 settimane e che successivamente presentano un'esposizione stretta (casalinga) l'efficacia del vaccino sia dell'80% (riduzione dei casi attesi di malattia) (77,78,79,80).
È pertanto possibile la comparsa di casi di varicella in persone che hanno ricevuto il vaccino, la cosiddetta "breakthrough varicella". Si tratta di una forma di varicella molto lieve, senza sintomi e con poche lesioni cutanee (di solito meno di 50) che compare dopo 42 giorni o più dalla somministrazione del vaccino. La contagiosità di queste forme è bassa e sembra corrispondere a meno della metà di quella che si osserva nella varicella naturale. Alcuni studi hanno evidenziato una sostanziale differenza tra l'efficacia del vaccino nel primo anno dopo la vaccinazione (97%) e l'efficacia del vaccino nel secondo anno dopo la vaccinazione (86%), solo lievemente diminuita, poi, dal secondo all'ottavo anno (81,82,83).
La maggior parte dei casi di varicella in bambini vaccinati con una sola dose potrebbe quindi essere attribuita a un fallimento primario della vaccinazione o, meglio, della prima dose di vaccino. Per questo, secondo diversi ricercatori il giusto intervallo di tempo tra la prima e la seconda dose dovrebbe essere di pochi mesi, anziché di anni (79)

Vaccino anti meningococco
Per quanto riguarda il vaccino anti meningococco nei bambini di età tra 2 e 10 anni il vaccino tetravalente coniugato ha mostrato un'efficacia (percentuale di soggetti con titolo di anticorpi battericidi) pari a 82%, 83%, 95% e 91% rispettivamente per i sierogruppi A, C, W-135 e Y, mentre il vaccino tetravalente polisaccaridico ha mostrato un'efficacia pari a 45%, 66%, 71% e 61% rispettivamente per i sierogruppi A, C, W-135 e Y.
Nei ragazzi tra 11 e 17 anni il vaccino tetravalente coniugato ha mostrato un'efficacia pari a 84%, 88%, 95% e 96% rispettivamente per i sierogruppi A, C, W-135 e Y, mentre il vaccino tetravalente polisaccaridico ha mostrato un'efficacia pari a 46%,71%, 88% e 84% rispettivamente per i sierogruppi A, C, W-135 e Y.
Nei soggetti tra 56 e 65 anni il vaccino tetravalente coniugato ha mostrato un'efficacia pari a 86%, 83%, 61% e 77%, rispettivamente per i sierogruppi A, C, W-135 e Y. Mentre il vaccino tetravalente polisaccaridico ha mostrato un'efficacia pari a 61%, 73%, 54% e 54% rispettivamente per i sierogruppi A, C, W-135 e Y.
Gli studi di immunogenicità (percentuale di soggetti con titolo anticorpale protettivo) relativi al vaccino anti sierotipo B ha evidenziato nei bambini percentuali di soggetti con titolo anticorpale (hSBA) protettivo tra 79

e 84%. Le risposte alle dosi di richiamo previste evidenziano come per i ceppi di riferimento di fHbp e NadA il 99-100% dei soggetti raggiunga il titolo anticorpale protettivo e il 94%-97% di soggetti per il ceppo riferimento di PorA.
Per quanto riguarda gli adolescenti (11-17 anni) a seguito di una dose di vaccino il 93-97% dei soggetti mostra il titolo anticorpale protettivo. Nel caso di somministrazione di due o tre dosi il 99-100% dei soggetti raggiunge il titolo hSBA protettivo (84).
Tra il 75 e il 96% degli adolescenti vaccinati con il vaccino coniugato tetravalente mostrano una risposta immune protettiva un mese dopo la vaccinazione. Tra il 69 e il 94% degli adulti vaccinati con il vaccino coniugato tetravalente mostra una risposta immune protettiva dopo un mese dalla vaccinazione.
A distanza di un mese dal termine del ciclo completo del vaccino anti meningococco B dal 63 al 94% degli adolescenti e giovani adulti mostra una risposta immune protettiva.
I dati disponibili suggeriscono che la protezione data dai vaccini anti meningococco coniugati decresce negli adolescenti entro 5 anni, evidenziando così l'importanza della dose booster a 16 anni, che permette di mantenere la protezione nel corso degli anni durante i quali risultano a maggior rischio per la malattia da meningococco. I primi dati sui vaccini anti meningococco B suggeriscono che anche in questo caso gli anticorpi protettivi diminuiscono dopo la vaccinazione in tempi abbastanza rapidi (85).

Vaccino anti epatite B
Dopo un ciclo completo di tre dosi oltre il 90% degli adulti sani e oltre il 95% dei bambini e ragazzi sani (età dalla nascita a 19 anni) sviluppano una adeguata risposta anticorpale. È stata evidenziata una ridotta risposta età-dipendente al vaccino (58).
Nei soggetti di età inferiore ai 40 anni vaccinati con ciclo completo di tre dosi a 0, 1 e 6 mesi si determina una risposta anticorpale protettiva in circa il 35-55% dei soggetti dopo la prima dose, nel 75% dopo la seconda dose e > 90% dopo la terza dose.
Nei soggetti con più di 40 anni circa il 90% presenta titoli anticorpali protettivi dopo un ciclo completo.
Nei soggetti con età di 60 anni o superiore dopo un ciclo completo si sviluppano anticorpi protettivi in circa il 75% dei soggetti vaccinati (86,87,88,89,90,91,92).

Vaccino anti epatite A
Negli individui adulti livelli protettivi di anticorpi sono stati rilevati nel 94 – 100% dei soggetti dopo 1 mese dalla prima dose. Dopo la seconda dose tutti i soggetti vaccinati hanno presentato livelli protettivi di anticorpi.
Una percentuale tra il 97 e il 100% dei bambini e adolescenti (età tra 2 e 18 anni) ha livelli protettivi di anticorpi 1 mese dopo la prima dose e il 100% dei soggetti ha livelli protettivi di anticorpi 1 mese dopo la seconda dose.
I bambini di età inferiore ai 2 anni, che non hanno ricevuto anticorpi materni, mostrano livelli protettivi di anticorpi dopo la vaccinazione. Nei bambini di età inferiore ai 2 anni che, invece, hanno ricevuto anticorpi dalla madre a seguito della vaccinazione si evidenziano livelli più bassi di anticorpi.
L'efficienza del vaccino anti epatite A è stata valutata attorno al 94 – 100% (92,93).

Vaccino anti influenzale
L'efficacia dei vaccini antinfluenzali varia da anno ad anno, dipende dall'età e dallo stato di salute del soggetto vaccinato e dalla congruenza tra gli antigeni virali presenti nel vaccino e quelli dei virus circolanti nello specifico anno.
Come per tutti i vaccini ma, forse, più in particolare per l'influenza si deve distinguere il termine di efficacia del vaccino (efficacy), che si riferisce alla protezione indotta dal vaccino misurata tramite studi controllati randomizzati condotti in genere in condizioni standardizzate ottimali (stoccaggio e somministrazione dei vaccini in condizioni ben controllate soggetti partecipanti allo studio in buona salute), dall'efficienza (effectiveness) del vaccino nel produrre protezione misurata in studi osservazionali comprendenti soggetti con possibili comorbidità ai quali il vaccino è stato somministrato da diversi operatori sanitari in condizioni "reali", non standardizzate.

Dati dei CDC relativi alla protezione dei vaccini anti influenzali utilizzati negli anni dal 2005 al 2016 evidenziano livelli di efficienza molto variabili da un 10% ad un 60% (94).
Nei soggetti di età superiore a 65 anni uno studio controllato randomizzato ha evidenziato un'efficacia del vaccino del 58% (IC 95% 27 – 77). Una meta-analisi di studi osservazionali ha evidenziato come nelle stagioni nelle quali la componente vaccinale coincide pienamente con gli antigeni influenzali circolanti l'efficienza del vaccino ha raggiunto il 52% (IC 95% 41-61), mentre nelle stagioni nelle quali la componente antigenica non coincide pienamente con i virus circolanti è stata riportata un'efficienza del 36% (IC 95% 22-48).
Nei soggetti adulti di età inferiore ai 65 anni numerosi studi controllati randomizzati hanno evidenziato un'efficacia tra il 16 e il 75%. Il valore del 16% è stato rilevato in stagioni con una bassa incidenza di influenza.
Una meta-analisi comprendente studi controllati randomizzati ha evidenziato complessivamente un'efficienza del 59% (IC 95% 51-67).
In bambini di età da 1 a 15 anni uno studio controllato randomizzato su quattro anni ha stimato l'efficacia del vaccino del 77% nei confronti degli antigeni virali A (H3N2) e del 91% per gli antigeni A (H1N1). Sempre uno studio controllato randomizzato su bambini di età 6-24 mesi ha riportato un'efficacia del vaccino del 66% nella stagione 1999-2000, ma una marcata caduta dell'efficacia nella stagione successiva caratterizzata da una bassa attività del virus influenzale. Uno studio clinico controllato randomizzato per cluster ha evidenziato come la vaccinazione di bambini di età tra i 3 e i 15 anni prima della stagione 20008-2009 ha determinato una riduzione del 61% dei casi di influenza (confermati in laboratorio con analisi PCR) nell'intera comunità, compresa una diminuzione del 59% (IC 95% 5-82) tra i membri non vaccinati della comunità, evidenziando l'effetto indiretto della vaccinazione anti influenzale nella prevenzione della trasmissione della malattia.
Numerosi studi controllati randomizzati hanno evidenziato una significativa efficacia del vaccino anti influenzale vivo attenuato nei bambini piccoli (su dati di influenza confermata in laboratorio), con stima variabili tra il 74 e il 94%.
Uno studio su bambini di età da 12 a 36 mesi durante alcune consecutive stagioni influenzali ha riportato un'efficacia tra il 64 e il 70%.
Nelle donne in gravidanza uno studio clinico controllato randomizzato (conferma dell'influenza mediante PCR) condotto nel 2011 e nel 2012 riporta un'efficacia del vaccino del 50% tra donne HIV negative e del 58% tra donne HIV positive vaccinate nel corso del terzo trimestre di gravidanza. Lo studio inoltre evidenzia come la vaccinazione riduca l'incidenza di influenza (confermata da test di laboratorio) del 49% in bambini nati da donne HIV negative. Uno studio osservazionale condotto negli USA negli anni 2010-2011 e 2011-2012 riporta un'efficienza del vaccino, contro l'insorgenza di influenza, del 44% (IC 95% 5-67) tra donne in gravidanza.
Alcuni studi clinici randomizzati sembrano evidenziare una maggiore efficacia nei bambini di età tra i 2 e gli 8 anni del vaccino antinfluenzale vivo attenuato (non disponibile in Italia) rispetto al vaccino inattivato, così come una minore trasmissione dell'influenza tra i membri della famiglia dei ragazzi vaccinati con il vaccino vivo attenuato, mentre negli ne adulti trial clinici condotti nelle stagioni 2004-2005, 2005-2006 e 2007-2008 mostrerebbero come il vaccino inattivato sia in grado di fornire una maggiore protezione rispetto al virus vivo attenuato (95).

Vaccino anti diftotetanico e anti pertosse

A seguito di un ciclo primario corretto di vaccinazione antidiftotetanica o anti difto-tetano-pertosse circa il 95% dei soggetti vaccinati ha un titolo protettivo verso la difterite e circa il 100% verso il tetano (96).
A seguito della vaccinazione con vaccino anti pertosse acellulare l'80% - 85% dei soggetti vaccinati presenta livelli anticorpali efficaci (Immunization Action Coalition - www.vaccineinformation.org).
Gli studi più recenti sull'efficacia del vaccino anti pertosse acellulare indicano un'efficacia del vaccino nella prevenzione della pertosse del 66 – 78%. Uno studio effettuato prima della messa in commercio del vaccino acellulare stimava l'efficacia del vaccino attorno al 92% (97,98,99).

A seguito del ciclo completo di vaccinazione anti diftotetanica (3 dosi per individui di 7 anni o più e 4 dosi per bambini di età inferiore ai 7 anni) è valutata un'efficacia clinica del 100% nei confronti del tetano e del 97% nei confronti della difterite. Studi sull'efficacia del vaccino trivalente anti difterite, tetano, pertosse acellulare dimostrano come il 98% dei bambini che ricevono le 5 dosi del vaccino DTaP mostri una copertura completa entro l'anno dall'ultima dose. Circa il 71% dei bambini che riceve il ciclo completo di DTaP (5 dosi) è completamente protetto nei confronti della pertosse nei 5 anni successivi all'ultima dose. Quasi tutti i bimbi (98 su 100) vaccinati con tutte le 5 dosi del ciclo primario risultano pienamente protetti contro la pertosse nel corso del primo anno dopo l'ultima dose. Circa 7 su 10 bimbi vaccinati con tutte le 5 dosi del ciclo primario sono protetti contro la pertosse nei 5 anni successivi all'ultima dose.
Studi sull'efficacia del vaccino trivalente Tdap (adolescenti e adulti) dimostrano come il 73% degli adolescenti risulti totalmente protetto contro la pertosse nel primo anno dopo la vaccinazione. Circa il 34% dei soggetti vaccinati risulta completamente protetto contro la pertosse a distanza di 4 anni dalla vaccinazione. Circa 7 su 10 persone vaccinate sono coperte contro la pertosse nel primo anno dopo la vaccinazione. Circa 3 o 4 persone ogni 10 vaccinate sono pienamente protette contro la pertosse nei 4 anni successivi la vaccinazione. (100).

Vaccino anti Haemophilus influenzae b (Hib)

Esistono 6 diversi tipi di haemophilus influenzae in base alla composizione della capsula, denominati dalla a alla f. L'Hib è il responsabile del 95% dei casi di tutte le forme invasive da Haemophilus nelle persone suscettibili ed è una causa importante di infezioni che risultano fatali soprattutto nella popolazione infantile.
Il vaccino anti-Hib è un vaccino inattivato (costituito da frammenti del batterio) e coniugato (legato ad una proteina) che si somministra per via intramuscolare. I vaccini anti Hib coniugati presentano un'elevata efficacia nel determinare una immunità verso l'Hib. Oltre il 95% dei bambini vaccinati sviluppano livelli protettivi di anticorpi dopo un ciclo di due o tre dosi. La malattia invasive da Hib risulta del tutto rara nei bambini completamente vaccinati. I vaccini contro l'Hib forniscono una immunità di lunga durata anche se non ne è nota l'esatta durata.
Il vaccino anti Hib risulta immunogenico nei pazienti a maggior rischio di patologia invasiva, quali i soggetti affetti da anemia falciforme, leucemia, infezione HIV e splenectomizzati. Tuttavia, nei soggetti con infezione da HIV l'immunogenicità varia in base allo stadio dell'infezione e al grado di immunodepressione (101,58).

Vaccino anti pneumocco

Due sono i vaccini anti pneumococco entrambi polisaccaridici. Il vaccino 13 valente è un vaccino contenente gli antigeni polisaccaridici di 13 tipi di pneumococco, coniugato con una variante non tossica della tossina difterica. Il 23 valente è un vaccino contenente gli antigeni polisaccaridici di 23 tipi di pneumococco.
Occorre evidenziare come il numero di ceppi verso cui i vaccini oggi disponibili sono mirati sia ridotto rispetto al numero di ceppi potenziali (99), e non sia disponibile un vaccino che copra tutti i sierotipi.
Il primo vaccino anti pneumococcico coniugato approvato negli USA nel 2000 è stato un vaccino 7 valente per il quale è stata dimostrata la capacità di ridurre del 97% i casi malattia invasiva causata dai 7 sierotipi contenuti nel vaccino. Nei bambini vaccinati con questo vaccino, rispetto ai non vaccinati, si è evidenziata una riduzione del 20% degli episodi di polmonite confermata all'esame radiologico del torace, una riduzione del 7% degli episodi di otite medica acuta e una riduzione del 20% delle timpanostomie con inserimento di piccoli tubi nel timpano (tympanostomy tube placements), al fine di ridurre gli episodi di infezione dell'orecchio e consentire il drenaggio dei liquidi in eccesso, rispetto ai soggetti non vaccinati. Il vaccino coniugato è inoltre in grado di ridurre la presenza a livello nasofaringeo dei sierotipi di pneumococco presenti nel vaccino.
Gli studi condotti sul vaccino coniugato 13 valente hanno documentato la produzione di livelli anticorpali del tutto sovrapponibili a quelli indotti dal vaccino 7 valente e la stessa efficacia protettiva nei confronti della malattia invasiva.

Uno studio controllato randomizzato condotto tra il 2008 e il 2013 su 85.000 soggetti di età di 65 anni o più ha documentato come il vaccino 13 valente ha dimostrato una efficacia del 45,6% contro la polmonite da pneumococco, del 45,0% contro la polmonite pneumococcica non batteriemica e del 75% contro la malattia invasiva indotta dai sierotipi di pneumococco presenti nel vaccino.
É stata raccolta sufficiente evidenza in grado di dimostrare che la vaccinazione infantile routinaria con PCV 7 e PCV13 ha ridotto la trasmissione dei sierotipi contenuti nei vaccini, con conseguente ridotta incidenza della malattia invasiva da pneumococco tra i soggetti non vaccinati di qualsiasi età, compresi i bambini troppo piccoli per essere vaccinati e gli anziani.
Oltre l'80% dei soggetti adulti che ricevono il vaccino polisaccaridico 23 valente (PPSV23) sviluppano anticorpi contro i sierotipi di pneumococco contenuti nel vaccino, generalmente entro 2 o 3 settimane. Gli anziani e i soggetti con patologie croniche o deficit immunologico potrebbero non rispondere in modo altrettanto efficace. Nei bambini di età inferiore ai 2 anni la risposta anticorpale al vaccino PPSV23 è in genere scarsa. Nei soggetti adulti sani elevati livelli anticorpali persistono almeno per 5 anni, mentre una caduta più rapida si ha nei soggetti con alcune comorbidità. Il vaccino PPSV23 risulta avere una efficacia del 60 – 70% nel prevenire la malattia invasiva provocata dai sierotipi contenuti nel vaccino. Nonostante la ridotta efficienza nei soggetti immunocompromessi il vaccino PPSV23 è tuttora raccomandato per queste persone in quanto ad aumentato rischio di sviluppare patologie gravi. Non vi è una sufficiente evidenza della capacità del vaccino PPSV23 di prevenire la polmonite pneumococcica non batteriemica.
Gli studi relativi alla persistenza di pneumococchi a livello nasofaringeo prima e dopo la vaccinazione con PPSV23 non hanno evidenziato una riduzione clinicamente significativa nei tassi di persistenza del pneumococco tra le persone vaccinate (1102,103).

Vaccino anti poliomielite
Due dosi di vaccino inattivato (IPV) danno luogo ad una protezione del 90% o superiore contro la poliomielite, tre dosi (ciclo completo) hanno un'efficacia protettiva tra il 99 e il 100%. Non è conosciuta la durata della protezione da vaccino IPV, ma molto probabilmente a seguito di un ciclo vaccinale completo la protezione dura molti anni (104).

Vaccino anti rotavirus
Ampi trials clinici hanno dimostrato a seguito della vaccinazione una protezione tra 85 e 98% nei confronti di gastroenteriti severe da rotavirus e del 74% contro ogni forma di gastroenterite da rotavirus nel corso della prima stagione a rischio rotavirus (dicembre-giugno) dopo la vaccinazione.
Nei primi due anni dopo la vaccinazione si è registrata una riduzione del 94% della probabilità di accesso al pronto soccorso e del 96% della probabilità di ospedalizzazione (105,106).

4.1 Fallimento Vaccinale

È possibile distinguere un fallimento vaccinale primario, definito come l'incapacità di sviluppare una risposta immunitaria protettiva dopo una dose di vaccino, da un fallimento vaccinale secondario, definito come la graduale perdita di immunità nell'arco di anni dalla vaccinazione dopo una risposta immunitaria iniziale dimostrata (5).
Una corretta definizione di fallimento vaccinale dovrebbe essere sempre relativa al singolo vaccino cui si fa riferimento.
In ogni caso può, in senso generale, essere utilizzata la seguente definizione di fallimento vaccinale (107,83), ricordando come sia comunque sempre necessario distinguere la definizione di fallimento vaccinale confermato da quella di fallimento vaccinale sospetto.

Fallimento vaccinale clinico confermato
È definito come il verificarsi della patologia prevenibile e correlata al vaccino in individuo che è stato vaccinato in maniera appropriata, considerati il periodo di incubazione e il tempo necessario per acquisire

la protezione che segue l'immunizzazione. L'applicazione di tale definizione richiede la conferma clinica e laboratoristica (o epidemiologica, se possibile) che la patologia verificatasi è quella prevenibile dal vaccino (cioè che l'agente patogeno e le manifestazioni cliniche siano proprie della patologia target del vaccino somministrato).

Fallimento vaccinale sospetto

È definito come il verificarsi in un individuo adeguatamente vaccinato di una patologia non confermata come target del vaccino somministrato (ad esempio il riscontro di una malattia da pneumococco di sierotipo sconosciuto in una persona vaccinata in maniera appropriata). Anche in tale caso è necessario considerare il periodo di incubazione e il tempo trascorso per l'acquisizione della protezione conseguentemente alla immunizzazione.

Fallimento vaccinale immunologico confermato

Accanto al fallimento vaccinale clinico esiste quello immunologico. In questo caso il fallimento non si manifesta con segni e/o sintomi clinici della patologia target del vaccino somministrato, ma con la mancata comparsa del marker che è indice della risposta protettiva dopo l'appropriata vaccinazione. Tale definizione richiede che esista il marker/correlato della protezione, e che tale indice sia testato dopo che sia trascorso l'intervallo di tempo appropriato dalla completa immunizzazione.

Fallimento vaccinale immunologico sospetto

Tale fallimento consiste nella mancata comparsa del marker che è indice della risposta protettiva dopo la vaccinazione appropriatamente eseguita, qualora il test sia stato eseguito dopo intervallo di tempo inappropriato.

A seconda del vaccino il periodo di tempo plausibile per l'insorgenza dell'evento (finestra temporale) è compreso nelle 2-6 settimane successive al completamento del ciclo vaccinale, in relazione alla necessità che si determini una risposta immunitaria protettiva, fino alla durata stabilita della protezione. Qualora la scheda tecnica stabilisca la necessità di effettuare dei richiami, si definisce fallimento vaccinale l'evento insorto a partire dalle due settimane successive alla somministrazione del richiamo e fino alla durata stabilita della protezione.

Sono, pertanto, esclusi dal fallimento vaccinale i casi che insorgono entro un determinato tempo dalla vaccinazione, tempo che varia a seconda del vaccino in causa. In questo caso lo sviluppo dell'infezione consegue ad un contagio realizzatosi prima della vaccinazione o, comunque, prima che il vaccino potesse dare luogo all'immunizzazione.

Di seguito alcuni esempi:
Morbillo: entro 15 giorni dalla vaccinazione;
Parotite, Rosolia, Varicella: entro 14-21 giorni dalla vaccinazione;
Haemophilus influenzae tipo b: entro 3 giorni dalla vaccinazione;
Epatite B: entro 8 settimane dalla vaccinazione;
Difterite: entro 7 giorni dalla vaccinazione;
Tetano: entro 14 giorni dalla vaccinazione;
Poliomielite: entro 35 giorni dalla vaccinazione.

5. Il caso morbillo in Italia

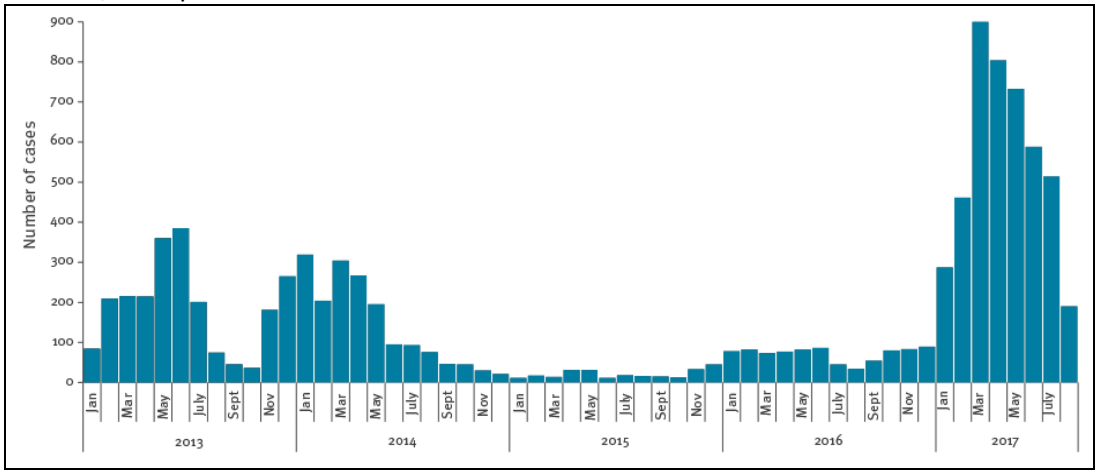
Abbiamo visto come il termine di epidemia si riferisca ad un aumento del numero dei casi di una determinata patologia oltre l'atteso in una particolare area e in uno specifico intervallo temporale. Non vi è quindi un livello numerico specifico, un cut-off, in grado di identificare una situazione di epidemia.

Per restare al caso maggiormente in discussione in questo periodo, il morbillo, possiamo fare riferimento ai seguenti dati (108).

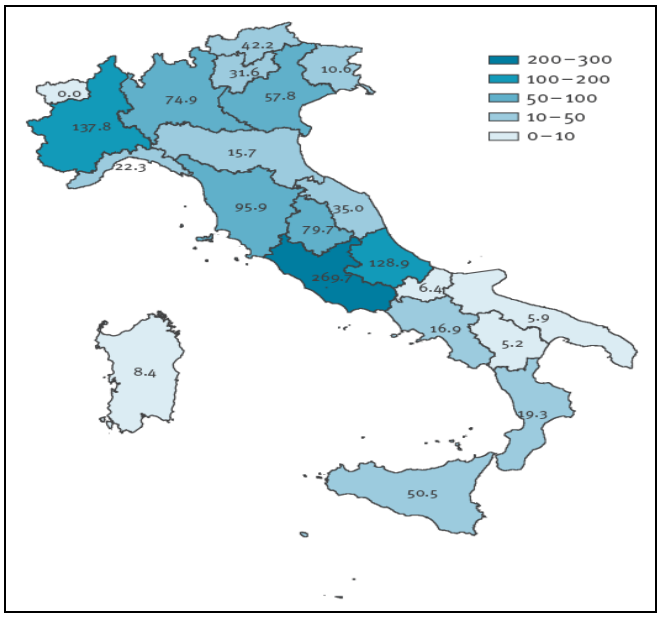
Durante il periodo dal 1° gennaio 2017 al 10 dicembre 2017 sono stati segnalati 4885 casi, con 4 decessi.
In tutte le Regioni è stato segnalato almeno un caso di morbillo (da 1 solo caso in Valle d'Aosta ai 1674 del Lazio).
Le regioni più colpite (88% dei casi) sono: Lazio (1674 casi), Lombardia (787 casi), Piemonte (624 casi), Sicilia (410 casi), Toscana (367 casi), Veneto (286 casi) e Abruzzo (174 casi).
L'88% dei casi era non vaccinato e il 6% aveva ricevuto solo una dose di vaccino. Solo il 6% dei casi di morbillo è, quindi, insorto in soggetti vaccinati con ciclo completo (2 dosi). In questi casi la malattia è risultata meno intensa e priva di complicanze. Il 35% dei soggetti ammalati ha presentato almeno una complicanza, il 44% dei casi ha richiesto il ricovero in ambito ospedaliero, il 22% è ricorso la Pronto Soccorso senza successivo ricovero.
L'età mediana dei casi è pari a 27 anni. Nel 74% si è trattato di persone di età maggiore o uguale a 15 anni, mentre l'incidenza maggiore per fascia di età si è verificata nei bambini sotto l'anno di età.
315 casi hanno riguardato operatori sanitari.
L'età media degli operatori sanitari colpiti è di 33 anni (range 19-57 anni). Nel 94,9% dei casi è stato possibile risalire allo stato vaccinale dell'operatore sanitario: 239 (85,1%) non erano vaccinati, 28 (10,0%) avevano ricevuto solo 1 dose, 8 (2,8%) avevano ricevuto 2 dosi e per 6 (2,1%) non è stato possibile stabilire il numero di dosi ricevute.
Le complicanze nei casi di morbillo sono state: diarrea 20,9%; stomatite 18,8%; cheratocongiuntivite 13,0%; epatite 11,7%; polmonite 10.0%; insufficienza respiratoria 7,9%; otite 5,9%; trombocitopenia 4,2%; laringotracheobronchite 3,5%; convulsioni 0,4%, encefalite 0,1%, altre complicanze 3,7%.

Si riportano a seguire alcuni dati segnalati dagli European Centre for Disease Prevention and Control in relazione all'epidemia di morbillo in Italia del 2017 (109).

Casi di morbillo segnalati in Italia a partire dal mese di inizio del rash - periodo gennaio 2013 agosto 2017 (numero totale di casi 9959) da Filia A. et al. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 – What is making elimination so difficult? Eurosurveillance, Volume 22, Issue 37, 14 September 2017.



Incidenza per 1.000.000 dei casi di morbillo riportati nelle regioni italiane (gennaio – agosto 2017) da Filia A. et al. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 – What is making elimination so difficult? Eurosurveillance, Volume 22, Issue 37, 14 September 2017



Numero casi ed incidenza età specifica per 1.000.000 dei casi riportati di morbillo per gruppo di età in Italia gennaio – agosto 2017 da Filia A. et al. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 – What is making elimination so difficult? Eurosurveillance, Volume 22, Issue 37, 14 September 2017

Età	Numero casi	Percentuale	Incidenza per 1,000,000 di popolazione
< 1	253	5.7	541.0
1–4	543	12.1	267.0
5–14	378	8.4	66.5
15–39	2,525	56.4	152.7
> 39	776	17.3	21.6
Total	**4,475[a]**	**100.0**	**73.9**
[a]Per due casi non si è resa disponibile l'informazione relativa all'età			

Nel 2013 in Italia sono stati segnalati 2269 casi di morbillo, pari a 3,7 casi per 100.000 abitanti

Nel 2014 in Italia sono stati segnalati 1695 casi di morbillo, pari a 2,8 casi per 100.000 abitanti.

Nel 2015 in Italia sono stati segnalati 254 casi di morbillo, pari a 0,4 casi per 100.000 abitanti.

Nel 2016 in Italia sono stati segnalati 865 casi di morbillo, pari a 1,4 casi per 100.000 abitanti

(ISS Morbillo & Rosolia News Aggiornamento mensile - Sorveglianza Integrata del Morbillo e della Rosolia)L'ultimo aggiornamento sull'epidemia di morbillo in Europa ed in Italia proposto dall'OMS risale al 18 febbraio scorso (110).
In questo documento sono riportati per l'Italia 5006 casi di morbillo.
Il documento segnala 21.315 soggetti ammalati di morbillo con 35 morti nella regione europea nel periodo dal 1.1.2017 al 31.12.2017, riportando come *<< Oltre 20.000 casi di morbillo e 35 vite perse nel solo 2017 rappresentano una tragedia che semplicemente non possiamo accettare*>>.
Il documento evidenzia come solo in Romania si è registrato un numero di casi di morbillo superiore a quello dell'Italia (5562) e subito dopo l'Italia vi è l'Ucraina con 4667. In tutti i tre paesi è segnalata una significativa caduta delle coperture vaccinali negli ultimi anni.

Il sistema di sorveglianza (ISS Morbillo & Rosolia News - Sorveglianza Integrata del Morbillo e della Rosolia Rapporto N° 38 - Febbraio 2018) segnala come nel periodo dal 1° al 31 gennaio 2018 sono stati segnalati 164 casi di morbillo da 12 Regioni, tra i quali due decessi. Più dell'80% dei casi è stato segnalato in quattro Regioni: Sicilia, Lazio, Calabria e Liguria. L'incidenza più elevata si è registrata nella Regione Sicilia. Tra questi 164 casi riportati l'età mediana è risultata pari a 25 anni (range 2 giorni – 62 anni). Il 93% dei casi è rappresentato da soggetti non vaccinati o vaccinati con una sola dose. 14 casi sono stati registrati in bambini con meno di 1 anno di età. Il 40% dei casi totali ha sviluppato almeno una complicanza, mentre in oltre la metà dei è stato necessario il ricovero in ospedale. Sono stati segnalati 12 casi di polmonite. I due casi di decesso per morbillo hanno interessato due persone, non vaccinate, rispettivamente 38 e 41 anni di età, entrambe decedute per insufficienza respiratoria.

Nel 2017 l'incidenza dei casi di morbillo in Italia risulta essere stata di poco superiore a 8 casi per 100.000 abitanti.

Per quanto precedentemente riportato si ritiene che, per quanto riguarda l'andamento del morbillo in Italia nel corso dell'anno 2017, si possa effettivamente parlare di epidemia di morbillo in Italia.

Nella pagina successiva si riporta la tabella dell'OMS relativa ai casi di morbillo registrati nella regione europea nel corso del 2017 (111).

WHO EpiData

World Health Organization Europe

A monthly summary of the epidemiological data on selected Vaccine-preventable diseases in the European Region

Table 1: Reported measles cases for the period January — December 2017 (data as of 02 February 2018)

Country	Total Population in 2017[1]	Incidence Rate Jan - Dec 17 (per 1 million population)[2]	Total measles cases	Month and year of rash onset												Month & year of last report
				Jan-17	Feb-17	Mar-17	Apr-17	May-17	Jun-17	Jul-17	Aug-17	Sep-17	Oct-17	Nov-17	Dec-17	
Albania	2 911 428	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	Oct-17
Andorra	68 727	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Dec-17
Armenia	3 031 670	0.3	1	0	0	0	0	0	-	0	0	0	1	0	0	Dec-17
Austria	8 592 400	10.9	94	33	29	7	2	7	0	2	2	1	2	8	1	Dec-17
Azerbaijan	9 973 697	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Dec-17
Belarus	9 458 535	0.1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Dec-17
Belgium	11 443 830	32.2	369	26	79	151	35	21	34	16	1	2	0	3	1	Dec-17
Bosnia and Herzegovina	3 792 759	7.1	27	2	7	2	3	-	2	3	1	2	2	3	-	Nov-17
Bulgaria	7 045 259	23.7	167	0	0	23	42	57	39	6	0	0	0	0	0	Dec-17
Croatia	4 209 815	1.7	7	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Dec-17
Cyprus	1 187 575	2.5	3	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	Dec-17
Czech Republic	10 555 130	13.8	146	0	3	35	58	36	3	1	0	0	0	9	1	Dec-17
Denmark	5 711 837	0.7	4	0	0	1	0	0	0	0	3	0	0	0	0	Dec-17
Estonia	1 305 755	0.8	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	Dec-17
Finland	5 541 274	1.8	10	0	0	0	0	0	1	7	2	0	0	0	0	Dec-17
France	64 938 716	8.0	520	34	54	49	62	116	43	39	15	19	13	11	65	Dec-17
Georgia	3 972 532	24.2	96	0	0	0	2	0	1	1	9	9	1	13	60	Dec-17
Germany	80 636 124	11.5	927	89	176	192	189	125	39	46	32	8	8	12	11	Dec-17
Greece	10 892 931	88.8	967	0	0	0	0	3	2	13	93	114	192	304	246	Dec-17
Hungary	9 787 905	3.7	36	1	11	3	0	0	0	9	10	1	1	0	0	Dec-17
Iceland	334 303	9.0	3	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	Dec-17
Ireland	4 749 153	4.4	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	8	1	Dec-17
Israel	8 323 248	1.8	15	0	0	-	-	7	8	0	0	0	0	-	-	Oct-17
Italy	59 797 978	83.7	5006	288	464	903	816	745	596	540	237	158	122	57	80	Dec-17
Kazakhstan	18 064 470	0.1	2	0	0	0	-	1	1	0	0	0	0	0	0	Dec-17
Kyrgyzstan	6 124 945	0.8	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	Dec-17
Latvia	1 944 565	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Dec-17
Lithuania	2 830 582	0.7	2	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	Dec-17
Luxembourg	584 103	6.8	4	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	Dec-17
Malta	420 521	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Dec-17
Monaco	38 010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	-	Nov-17
Montenegro	626 250	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	Sep-17
Netherlands	17 032 845	0.9	16	0	0	0	2	6	2	1	1	1	3	0	0	Dec-17
Norway	5 330 800	0.2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	Dec-17
Poland	38 563 573	1.5	57	6	2	4	5	5	5	1	3	13	11	2	0	Dec-17
Portugal	10 264 797	3.3	34	0	2	10	18	4	0	0	0	0	0	0	0	Dec-17
Republic of Moldova	4 054 640	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Dec-17
Romania	19 237 513	289.1	5562	484	852	1326	1175	1029	100	100	102	91	102	101	100	Dec-17
Russian Federation	143 375 006	2.8	408	17	13	17	14	49	53	50	43	67	64	21	-	Nov-17
San Marino	32 104	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Dec-17
Serbia	8 776 940	80.0	702	0	6	0	0	4	1	0	0	0	13	286	392	Dec-17
Slovakia	5 432 157	1.7	9	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	7	Dec-17
Slovenia	2 071 252	3.4	7	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	Dec-17
Spain	46 070 146	3.3	152	10	29	22	10	37	18	6	6	2	0	2	10	Dec-17
Sweden	9 920 624	4.1	41	2	8	8	3	3	0	0	2	3	1	0	11	Dec-17
Switzerland	8 454 083	12.4	105	16	26	17	10	0	0	1	10	17	4	4	0	Dec-17
Tajikistan	8 858 115	73.3	649	44	67	97	228	149	51	11	2	0	0	0	0	Dec-17
The former Yugoslav Republic of Macedonia	2 083 308	9.6	20	0	0	0	0	0	0	0	-	11	8	0	1	Dec-17
Turkey	80 417 526	0.9	69	3	0	3	12	17	0	0	11	1	3	14	5	Dec-17
Turkmenistan	5 502 586	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	No Report
Ukraine	44 405 055	107.4	4767	25	14	43	89	311	461	428	242	248	505	1001	1400	Dec-17
United Kingdom	65 511 098	4.3	282	10	1	8	17	34	25	22	14	18	22	65	46	Dec-17
Uzbekistan	30 690 914	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Dec-17
Total/Averages	**914 981 109**	**23.30**	**21315**	**1094**	**1853**	**2928**	**2794**	**2769**	**1487**	**1304**	**841**	**786**	**1090**	**1928**	**2441**	

Data source: Monthly aggregated and case-based data reported by Member States to WHO/Europe or via ECDC/TESSy.

[1] Source: "World Population Prospects: The 2015 Revision", New York, United Nations.

[2] Incidence not meeting the target (<1) is highlighted in red.

Member States submitting aggregate data: Belgium, Bosnia and Herzegovina, Kazakhstan, Republic of Moldova, San Marino, Serbia, the former Yugoslav Republic of Macedonia, Turkmenistan, Ukraine.

For tables 1-4, the reporting of these data by year and month are based on cases with disease onset date during the above 12-month period and corresponding month. Where the disease onset date was unavailable, cases with the date of notification reported during these respective time periods were included as date of onset. These reports produced by national or partner agencies may differ if other dates (e.g. date of case reporting) were used.

6. Effetti avversi delle vaccinazioni e sistemi di controllo e monitoraggio

Riportiamo sinteticamente in questo capitolo quali sono gli effetti avversi riferiti alle vaccinazioni, sulla base di criteri condivisi e oggettivi che permettono un'approfondita valutazione delle segnalazioni, e i sistemi di controllo e monitoraggio che permettono di rilevare tali effetti, di confermare o meno effetti ritenuti possibili e di valutare l'attendibilità o meno di effetti precedentemente non rilevati.

6.1 *Gli eventi avversi successivi ad una vaccinazione*

Le vaccinazioni rappresentano indubbiamente un punto nodale dell'attività di prevenzione attuata dai sistemi sanitari nazionali nei confronti di molte malattie infettive. Come tutti i farmaci anche i vaccini, benché in genere raramente, possono essere causa di effetti collaterali o effetti avversi. Chiaramente alcuni effetti sfavorevoli che si manifestano successivamente ad una vaccinazione potrebbero essere dovuti ad una coincidenza temporale senza avere alcun rapporto causa/effetto con il vaccino somministrato.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità fornisce le seguenti definizioni di evento avverso successivo ad una vaccinazione (Adverse Event Following Immunization - AEFI): <<*Qualsiasi effetto negativo sulla salute che segue una vaccinazione e che non necessariamente ha una relazione causale con il vaccino somministrato. Evento avverso può essere qualsiasi manifestazione clinica o alterazione laboratoristica, sfavorevole o non voluta*>> (112).
Sempre l'OMS indica quali sono le definizioni relativamente al rapporto causale:
1) Reazione correlata ad un componente del vaccino: un evento avverso causato o comunque la cui comparsa è stata anticipata dal vaccino e causata da una o più degli specifici componenti o caratteristiche del vaccino;
2) Reazione correlata ad un difetto della qualità del vaccino: un evento avverso causato o comunque la cui comparsa è stata anticipata da un vaccino a causa di uno o più difetti della qualità del vaccino, compreso il suo dispositivo di somministrazione, fornito dalla casa produttrice;
3) Reazione correlata ad un errore di immunizzazione: un evento avverso causato da una non corretta, gestione, prescrizione o somministrazione del vaccino e, quindi, come tale, prevenibile;
4) Reazione correlata ad uno stato di ansia da vaccinazione: un evento avverso che si verifica a causa dell'ansia provocata dall'atto vaccinale;
5) Evento casuale, fortuito: un evento avverso non causato dal vaccino, né da un errore nella procedura di vaccinazione (gestione del vaccino, prescrizione, somministrazione) o dall'ansia correlata all'atto vaccinale.

È evidente come rispetto al rischio di effetti avversi da farmaci la situazione e, conseguentemente, la percezione del rischio sia, forse, anche da parte del medico e certamente da parte del soggetto che si vaccina e ancora maggiormente dei genitori nel caso delle vaccinazioni pediatriche, del tutto diversa. Le medicine sono, infatti, in genere assunte per curare o controllare una chiara condizione patologica che, ovviamente, preoccupa il malato. I vaccini, invece, sono in genere somministrati ad un'ampia popolazione di soggetti sani con lo scopo di prevenire alcune malattie. Poiché chi riceve il vaccino è, in genere, una persona sana la sua tolleranza al rischio di effetti avversi da vaccino è assai inferiore a quella di una persona malata rispetto all'assunzione dei farmaci, assunti per curare quella determinata condizione.
Il documento dell'OMS "Global vaccine safety blueprint" (113) evidenzia, inoltre, come, qualora la vaccinazione sia obbligatoria o quando la paura per la malattia, per la cui prevenzione si propone una vaccinazione, è sostanzialmente nulla in quanto, proprio a seguito dell'efficacia della vaccinazione, la malattia risulta scomparsa o comunque rara, la tolleranza per gli eventuali, seppur del tutto rari, effetti avversi diviene ancora minore. Tolleranza che nel caso delle vaccinazioni pediatriche risulta ulteriormente ridotta.

Il rapporto di causalità è la relazione che intercorre tra due eventi (la causa e l'effetto), qualora il secondo evento sia la conseguenza del primo. Una causa diretta corrisponde ad un fattore in assenza del quale non si verificherebbe l'effetto (causa necessaria). A volte vi sono fattori multipli che possono accelerare la comparsa di un effetto (evento) o possono agire come co-fattori nel determinare l'evento. Molteplici fattori sono coinvolti nella valutazione se un effetto avverso sia realmente causato da un vaccino. I vaccini sono spesso somministrati ai bambini ad età nelle quali si manifestano diverse patologie. La somministrazione di un vaccino nell'adulto può coincidere con l'esistenza di un fattore di rischio completamente diverso per un determinato evento negativo. Anche il fatto che un vaccino sia somministrato in un intervallo di tempo compatibile con la comparsa di un evento negativo, non significa automaticamente che il vaccino abbia causato o concausato quell'evento.
L'evidenza di una correlazione tra un vaccino, quale causa potenziale, ed uno specifico evento deriva da studi epidemiologici, che seguono il metodo scientifico e cercano di eliminare errori e fattori di confondimento. Un esempio può essere quello di un paziente fumatore ma che ha anche una familiarità per il tumore del seno: in questo caso il fumo di tabacco è la causa del tumore o solo un cofattore? Analogamente al fine di soddisfare i criteri di valutazione della causalità in singoli casi a seguito della vaccinazione, anche se esiste l'evidenza di una correlazione causale tra un vaccino e un effetto avverso (ad es. vaccino anti morbillo e trombocitopenia), è importante prendere in considerazione ogni possibile causa di quell'evento e il grado di probabilità di ogni possibile fattore causale prima di attribuire l'evento avverso al vaccino, ad un difetto della qualità del vaccino, ad un errore nel processo di immunizzazione, ad un evento da ansia per la vaccinazione o ad una coincidenza.
Il processo di valutazione del rapporto di causa consiste nella revisione sistematica dei dati relativi ad un caso di evento avverso successivo ad una vaccinazione (AEFI) con lo scopo di determinare il grado di probabilità di un'associazione causale tra l'evento e il vaccino o i vaccini ricevuti. Per i singoli casi si cerca di utilizzare l'evidenza disponibile sulla base della storia e dell'arco temporale di manifestazione dell'evento per giungere ad una probabilità causale. La qualità della valutazione di causa dipende da: qualità del sistema di registrazione degli eventi avversi in termini di rapidità, efficienza e qualità delle indagini e dei report; disponibilità di adeguati dati clinici e di laboratorio e di accesso alle informazioni sulle condizioni precedenti; qualità del processo di revisione della causalità (114).
L'OMS individua tre livelli di valutazione del rapporto di causalità: il livello di popolazione, il livello individuale e lo studio dei "segnali" (raccolta di tutte le evidenze su singoli casi di eventi avversi, così come dei dati di sorveglianza, di eventuali studi su cluster e di dati non clinici).
Non è possibile qui entrare nel dettaglio di questi tre livelli, per quali si rimanda alla pubblicazione dell'OMS prima citata.
Al fine di recuperare dati necessari ad una corretta valutazione del rapporto di causa l'OMS sottolinea l'enorme importanza di disporre di efficaci sistemi di monitoraggio degli eventi avversi, riportando come ancora nel 2009 il 48% della popolazione mondiale viveva in nazioni prive di un sistema efficace di monitoraggio della sicurezza dei vaccini. Elemento base per giungere ad un corretto monitoraggio della sicurezza dei vaccini è rappresentato da un sistema strutturato di segnalazione spontanea degli eventi avversi. Tuttavia, l'OMS evidenzia altresì come un sistema di segnalazione spontanea richieda inevitabilmente la capacità di analizzare ed interpretare i dati raccolti, in quanto di per sé non significativi (113).

Prima di soffermarci sui possibili eventi avversi di singoli vaccini riteniamo utile riportare nella successiva tabella la scala del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) relativa alla frequenza degli eventi avversi e al significato della terminologia utilizzata (115):

Molto frequente o comune*	> 10%	più di 1/10
Frequente o comune	tra 1% e 10%	tra 1/10 e 1/100
Infrequente o non comune	tra 0,1% e 1%	tra 1/100 e 1/1000
Rara	tra 0,01% e 0,1%	tra 1/1000 e 1/10.000
Molto rara	tra 0,001% e 0,01%	tra 1/10.000 e 1/100.000

Rarissima*	< 0,001%	meno 1/1.000.000
* Categorie opzionali		
Da Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs – Report of CIOMS Working Group III. Geneva, WHO, 1995		

Per quanto riguarda la gravità degli eventi (sospetti) avversi riportiamo la definizione fornita dal Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2016 AIFA (123):
<< *Una reazione è definita grave quando:*
- è fatale
- ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione
- ha provocato invalidità grave o permanente
- ha messo in pericolo la vita del paziente
- ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita
Una reazione è grave anche quando:
- riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze (l'EMA ha pubblicato e aggiorna secondo criteri specificati una lista di eventi considerati rilevanti o lista IME - Important Medically Event)
- viene riportata la mancanza di efficacia per alcuni prodotti come: farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini
- si tratta di qualsiasi sospetta trasmissione di un agente infettante attraverso il medicinale
- si tratta di una qualunque reazione riconducibile a: o disturbi congeniti, familiari e genetici o neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi) o infezioni e infestazioni.
Nella maggior parte delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco o vaccino la gravità è legata all'ospedalizzazione del soggetto. Questo comporta che anche reazioni avverse già note e/o autolimitanti come la febbre o la cefalea possano determinare un ricovero ospedaliero e quindi, essere riportate come gravi>>.

6.2 *I sistemi di controllo e monitoraggio*

Negli Stati Uniti i CDC utilizzano tre differenti sistemi per monitorare la sicurezza dei vaccini:
Il Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), creato nel 1990, è un programma di sorveglianza della sicurezza dei vaccini condotto su scala nazionale e gestito direttamente dai CDC e dalla Food and Drug Administration (FDA). Costituisce un precoce sistema di allarme per rilevare possibili problemi di sicurezza dei vaccini, raccogliendo informazioni sui possibili effetti collaterali o problemi di salute che compaiono dopo una vaccinazione. Le segnalazioni al VAERS di qualsiasi disturbo comparso dopo una vaccinazione possono essere effettuate da medici, infermieri, aziende farmaceutiche e da qualsiasi persona del pubblico, utilizzando anche moduli informatizzati. Le segnalazioni riguardano, quindi, qualsiasi evento avverso che segue una vaccinazione, ma gli eventi avversi riportati nel VAERS non possono essere automaticamente considerati effetti collaterali, cioè legati alla vaccinazione. Gli esperti del VAERS esaminano i dati raccolti per evidenziare l'eventuale presenza di un elevato numero di segnalazione di un dato evento avverso a seguito di un data vaccinazione o la comparsa di segnalazioni di un nuovo evento avverso. A queste rilevazioni fanno seguito specifici studi per chiarire se l'evento avverso sia o meno un effetto collaterale di un determinato vaccino. Le informazioni raccolte dal VAERS e gli studi sulla sicurezza dei vaccini sono condivisi con il pubblico
Il Vaccine Safety Datalink (VSD) è un programma, iniziato nel 1990, condotto in collaborazione tra l'Immunization Safety Office dei CDC e otto organizzazioni sanitarie, con lo scopo di monitorare la sicurezza dei vaccini e condurre studi su rari e severi eventi avversi successivi a vaccinazioni. Il VSD utilizza anche informazioni provenienti da ambulatori, pronto soccorsi, reparti di emergenza e da ricoveri ospedalieri. Il VSD conduce studi sulla sicurezza dei vaccini sulla base di dubbi o preoccupazioni derivanti dalla letteratura medica e dai reports del VAERS.
Il Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) è un progetto di collaborazione tra i CDC e numerosi Centri medici, per condurre ricerche cliniche sui rischi da vaccino. Il CISA fornisce consulenza ai medici

americani per eventuali dubbi sulla sicurezza dei vaccini su specifici pazienti e un servizio di consulenza a disposizione delle diverse istituzioni sanitarie.

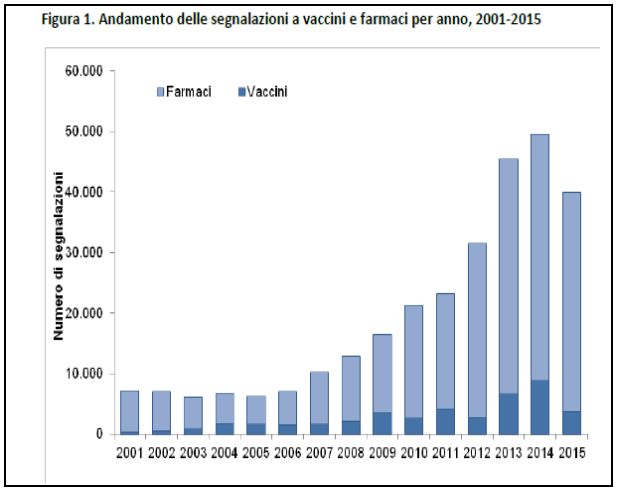
Il National Childhood Vaccine Injury Act (NCVIA) richiede agli operatori sanitari di segnalare ogni evento avverso riportato dalla ditta produttrice del vaccino come controindicazione alla somministrazione di un'ulteriore dose di quel dato vaccino o ogni evento riportato nella tabella VAERS dei quadri patologici riferibili ad evento avverso successivo a vaccinazione (Table of Reportable Events Following Vaccination).
I CDC, inoltre, sollecitano chiunque a segnalare qualsiasi evento avverso che si manifesti in un soggetto successivamente ad una vaccinazione.

Nel maggio 2016 l'European Centre for Disease Prevention (ECDC) attraverso il proprio programma malattie prevenibili da vaccino (VPD) ha condotto un'indagine trasversale attraverso il web, con lo scopo di valutare il livello di realizzazione dei sistemi di informazione sulle vaccinazioni e delle principali caratteristiche di questi sistemi nei paesi membri della Unione Europea e dell'Area Economica Europea (EU/EEA).
I sistemi di informazione sulle vaccinazioni (Immunisation information systems) sono definiti come database computerizzati riguardanti la popolazione nazionale e in grado di gestire dati sensibili, nei quali sono registrate tutte le dosi di vaccini somministrate ai residenti di determinate aree geopolitiche. Sul piano clinico questi sistemi sono in grado di supportare le decisioni dei medici nel garantire vaccinazioni individuali appropriate e l'aderenza a valide politiche di immunizzazione. A livello di popolazione i sistemi di informazione sulle vaccinazioni forniscono dati aggregati sulle vaccinazioni utili per le attività di sorveglianza e programmazione e di indirizzo delle attività di sanità pubblica volte a migliorare i tassi di vaccinazione e ridurre le malattie prevenibili da vaccino.
Gli ECDC hanno invitato a partecipare all'indagine 28 Paesi dell'Unione Europea e 2 (Norvegia e Islanda) dell'Area Economica Europea, chiedendo di partecipare ad un'indagine più ampia (100 domande) o ad un'indagine breve (9 domande), in base allo stato di realizzazione dei singoli sistemi di informazione vaccinale nazionali o subnazionali. In un secondo momento, per i Paesi che non riuscivano a completare il sondaggio, gli ECDC hanno proposto un questionario di base composto da 5 domande relative allo stato di attuazione del proprio sistema di informazione vaccinale.
Dei 30 Paesi contattati 27 hanno partecipato all'indagine, rispondendo ai questionari informatizzati. 16 Paesi hanno risposto al questionario più ampio, 9 a quello breve e 2 a quello di base.
Otto Paesi hanno dimostrato di avere in Sistema informativo vaccinale nazionale operativo, che soddisfa la definizione dei CDC di sistema informativo vaccinale. Due Paesi hanno dimostrato di avere un sistema informativo vaccinale in atto, benché non in grado di soddisfare completamente i criteri CDC. Cinque Paesi hanno indicato di avere più sistemi informativi vaccinali subnazionali, non tutti in grado di soddisfare i requisiti richiesti dai CDC. Sette Paesi hanno presentato un sistema informativo vaccinale nazionale o subnazionale in fase di sperimentazione, di cui uno progettato per il 2017. Sei Paesi hanno dichiarato di non avere alcun sistema informativo vaccinale operativo o in sperimentazione. L'indagine degli ECDC riporta come tre Paesi non hanno risposto a nessuno dei tre questionari (Italia, Lituania e Polonia).
Nelle conclusioni l'indagine degli ECDC evidenzia come tra i Paesi EU/EEA vi siano notevoli differenze in tema di vaccinazioni raccomandate, organizzazione dei servizi sanitari deputati alle vaccinazioni, indicazioni degli enti di sanità pubblica normative relative alla riservatezza dei dati (116, 120).

In Italia la vaccinovigilanza, successiva all'immissione in commercio di un vaccino, in accordo con la legislazione europea di farmacovigilanza, è effettuata principalmente attraverso la vaccinovigilanza attiva e passiva e i rapporti periodici di sicurezza previsti dalle Good Pharmacovigilance Practices (Gvp) europee, che le aziende produttrici di vaccini devono elaborare nel corso della "vita" del prodotto tra cui: il documento Periodic Benefit Risk Evalution Report (Pbrer) pubblicato a seconda del tipo di vaccino con intervalli da 1 a 5 anni che presenta e discute i dati relativi alla sicurezza (reazioni avverse, segnali e rischi) e include la valutazione del beneficio basata sui dati di efficacy ed effectiveness; il documento Risk Management Plan (Rmp), che riporta l'insieme delle attività di farmacovigilanza e interventi (risk

management system) adottate dall'azienda, volte a identificare i rischi relativi al prodotto, fornendo idonee misure per prevenire e minimizzare eventuali rischi; il post-authorization safety study (Pass), condotti dalle aziende produttrici, con l'obiettivo di caratterizzare il profilo di sicurezza, valutando l'efficacia delle misure volte a ridurre al minimo il rischio (risk management measures).
L'attività di vaccinovigilanza passiva consiste nella raccolta nel database della Rete nazionale di farmacovigilanza (Rnf) delle segnalazioni spontanee di eventi avversi successivi alla vaccinazione (AEFI) da parte di medici, altri operatori sanitari o singoli cittadini. La segnalazione può essere effettuata online, tramite la piattaforma informatica Vigifarmaco dell'Agenzia nazionale del farmaco (AIFA) o inviando il modulo cartaceo (per posta, fax o email). Come per il sistema VAERS le segnalazioni devono essere analizzate e sottoposte al vaglio critico di esperti e nel caso diano luogo a sospetti effetti collaterali sono eseguiti approfondimenti e studi di farmacoepidemiologia.
L'AIFA provvede anche ad inoltrare le segnalazioni degli eventi gravi al database europeo di Eudravigilance (che raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci autorizzati nell'Area economica Europea). L'AIFA è, inoltre, in collegamento con il database dell'OMS (Vigibase), per il monitoraggio internazionale dei farmaci e che, ad oggi, raccoglie le segnalazioni che provengono da 125 Paesi di tutto il mondo.
Le attività di vaccinovigilanza attiva consistono in progetti volti ad incoraggiare e facilitare le segnalazioni di sospette AEFI da parte degli operatori sanitari in situazioni specifiche (nuovi vaccini o per periodi limitati di tempo) (121).
Sul sito dell'AIFA (http://www.aifa.gov.it/content/rapporto-sulla-sorveglianza-postmarketing-dei-vaccini-italia) sono presentati i Rapporti sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia, relativi agli anni 2009 – 2010, 2011, 2012, 2013 e 2014-2015 e 2016.

Dal Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2014-2015 (122) riportiamo la figura 1 che evidenzia l'andamento delle segnalazioni di AEFI per vaccini e farmaci nel periodo dal 2001 al 2015



Il rapporto evidenzia come << *Nel 2014 le segnalazioni sono state 8.873, corrispondenti a un tasso di 48,9 segnalazioni per 100.000 dosi, mentre nel 2015 sono state 3.772, con un tasso di 18,8 per 100.000 dosi. Nel confronto tra i due anni va tenuto presente che gli studi di farmacovigilanza attiva svolti nel 2014 hanno portato ad un notevole incremento nel numero di segnalazioni giunte alla RNF in tale anno. Infatti, nel 2014, il 67% del totale delle segnalazioni proviene da progetti di FV attiva svolti soprattutto nelle regioni Veneto (4.856 segnalazioni), Liguria (449 segnalazioni) e Sicilia (175 segnalazioni), mentre nel 2015 questa percentuale è stata del 12%. Se non si considerano le segnalazioni provenienti dai progetti di FV attiva, il*

numero di segnalazioni è simile nei due anni (2.948 nel 2014 e 3.311 nel 2015), ciò nonostante permane una forte variabilità regionale, con un tasso di segnalazione del Nord superiore a quello del Centro e del Sud>>
Risulta quindi evidente l'importanza di un sistema di farmacovigilanza attiva.

Ancora il Rapporto evidenzia come *<<Nel 2014 e nel 2015 sono state segnalate rispettivamente 7.798 (87,9%) e 3.173 (84,1%) reazioni classificate come non gravi, mentre le reazioni gravi e i decessi sono state 940 (10,6%) nel 2014 e 535 (14,2%) nel 2015 (Figura 2). Per quanto riguarda le segnalazioni di reazioni a esito fatale sono state 69 nel 2014 e 9 nel 2015. La quasi totalità dei decessi è stata riportata per il vaccino antinfluenzale: 66 nel 2014 e 6 nel 2015>>*.
Per ognuno dei casi fatali è riportata l'effettuazione della valutazione del nesso di causalità tramite l'apposito algoritmo del OMS. In nessun caso è stato possibile evidenziare un nesso di causalità tra l'evento fatale e la vaccinazione.

Negli stessi anni le dosi di vaccino somministrate sono state: 22.742.500 nel 2014 e 18.949.800 nel 2015.

Interessante è anche l'individuazione della frequenza degli eventi avversi successivi alla vaccinazione per fascia di età riportata nelle tabelle 6 e 32 del Rapporto, di seguito presentate.

Da AIFA Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2014-2015

Tabella 6. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età e sesso, 2014

Fasce di età	Totale^		Maschi		Femmine	
	N.	%	N.	%	N.	%
<1 mese	7	0,1	4	0,1	1	0,02
1 mese - 1 anno	7.114	80,2	3.384	83,1	3.277	75,9
2 - 11 anni	664	7,5	316	7,8	335	7,8
12 - 17 anni	238	2,7	74	1,8	163	3,8
18 - 64 anni	482	5,4	171	4,2	302	7,0
≥65 anni	368	4,1	125	3,1	242	5,6
Totale	**8.873**		**4.074**		**4.320**	

^ comprese 479 segnalazioni con sesso non definito.

Da AIFA Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2014-2015

Tabella 32. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età e sesso, 2015

Fasce di età	Totale^		Maschi		Femmine	
	N.	%	N.	%	N.	%
<1 mese	3	0,1	1	0,1	2	0,1
1 mese - 1 anno	2.053	54,4	1.045	59,0	993	50,3
2 - 11 anni	622	16,5	313	17,7	304	15,4
12 - 17 anni	183	4,9	90	5,1	93	4,7
18 - 64 anni	558	14,8	194	11,0	358	18,1
≥65 anni	353	9,4	127	7,2	225	11,4
Totale	**3.772**		**1.770**		**1.975**	

^comprese 27 segnalazioni con sesso non definito

La fascia maggiormente interessata dalla segnalazione di eventi avversi successivi alla vaccinazione è quella tra 1 mese e 1 anno (80%), fascia che già di per sé rappresenta un periodo temporale nel quale il bimbo è a rischio di manifestazione di diverse patologie indipendentemente dalla somministrazione di vaccini.

Nella tabella successiva riportiamo l'analogo dato riferito al 2016 (123)

Da AIFA Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2016

Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età e sesso, 2016

Fascia di età	Segnalazioni totali^					
	Totale		Maschi		Femmine	
	N.	%	N.	%	N.	%
≤1 anno	2.638	56,7	1.309	59,9	1.297	54,0
2 - 11 anni	745	16,0	366	16,7	367	15,3
12 - 17 anni	234	5,0	113	5,2	118	4,9
18 - 64 anni	681	14,6	273	12,5	398	16,6
≥65 anni	353	7,6	126	5,8	223	9,3
Totale	**4.651**		**2.187**		**2.403**	

^ 61 segnalazioni senza indicazione del sesso e 115 segnalazioni senza indicazione dell'età

Dal Rapporto 2016 riportiamo la nota relativa alla sottolineatura di come il documento riporti i casi di sospetta reazione avversa a vaccino che devono essere sottoporti ad una attenta valutazione.

<<Un evento avverso dopo immunizzazione (adverse events following immunization, AEFI) è un qualsiasi evento di natura medica che occorre dopo una vaccinazione e che non necessariamente presenta una relazione causale con la somministrazione del vaccino. Le segnalazioni di sospetta reazione avversa inserite nei sistemi di vigilanza passiva rappresentano, pertanto, dei sospetti e non la certezza di una relazione causale tra prodotto medicinale (vaccino) somministrato ed evento avverso che si manifesta in coincidenza temporale o successivamente alla/e vaccinazione/i. Nelle segnalazioni spontanee possono essere riportate altre condizioni (cliniche o terapie farmacologiche) che possono determinare o concorrere all'insorgenza della reazione. In un'unica segnalazione o caso, inoltre, possono essere riportate più reazioni, quindi il numero dei casi segnalati può non corrispondere al numero delle reazioni. Dalle analisi delle segnalazioni spontanee non è possibile calcolare l'incidenza delle reazioni. Gli eventuali segnali emersi dall'analisi delle segnalazioni spontanee devono essere approfonditi al fine di verificare se possa esistere o meno una relazione causale tra l'evento osservato e il vaccino somministrato>>.

6.3 *Effetti avversi delle vaccinazioni*

Riportiamo di seguito gli effetti avversi riferibili alle vaccinazioni per le principali malattie prevenibili da vaccino, segnalati dai CDC di Atlanta (www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines).
Vaccino anti varicella (vaccino a virus vivi attenuati), gli effetti avversi sono più frequenti dopo la prima dose rispetto alla seconda.
Effetti avversi più comuni: dolore nel punto di inoculo, febbre, rash cutaneo di moderata entità, artralgie e rigidità articolari temporanee.

Effetti avversi severi: sono estremamente rari. I pochi riportati comprendono: importante rash, polmonite, epatite, meningite, convulsioni, setticemia causata dal ceppo virale del vaccino. Alcuni bambini che hanno presentato questi seri effetti avversi dopo la vaccinazione presentavano un deficit immunitario precedente alla vaccinazione, non accertato al momento della vaccinazione.
I soggetti che ricevono il vaccino anti varicella possono trasmettere ad altri il ceppo virale varicella-herpes zoster contenuto nel vaccino. Tuttavia questa trasmissione si verifica molto raramente.
Nei bambini di età tra 12 mesi e 12 anni la comparsa di dolore, arrossamento e tumefazione nella sede di inoculo si è manifestata entro tre giorni dalla prima dose in 1 su 5, mentre dopo la seconda dose questi effetti si sono manifestati in 1 ogni 4 bambini. 7 bambini ogni 100 vaccinati hanno presentato febbre dopo la prima dose, e 4 ogni 100 dopo la seconda dose. 3 bambini ogni 100 vaccinati hanno manifestato un rash simil varicella dopo la prima dose, rispetto a 1 ogni 100 dopo la seconda dose.
Nel 2008 un report CDC-FDA ha analizzato i dati del programma di sorveglianza degli effetti avversi vaccinali relativi ai pazienti che avevano presentato eventi avversi dopo la vaccinazione nati varicella nel periodo da maggio 1995 a dicembre 2005. In questo periodo di tempo sono state distribuite 50 milioni di dosi di vaccino. Il report evidenzia la mancanza di qualsiasi effetto avverso o la comparsa solo di lievi effetti avversi nella grande maggioranza dei soggetti vaccinati. Gli effetti collaterali seri correlati al vaccino sono risultati estremamente rari. Inoltre, seppur molto raramente, sono stati riportati seri eventi avversi dopo la vaccinazione Questi effetti avversi comprendono quadri di trombocitopenia, atassia cerebellare acuta ed emiparesi acuta. Non è stato possibile stabilire se questi effetti sono stati causati dal vaccino.

Vaccino anti difterite, tetano e pertosse (vaccino ad anatossine tetanica e difterica ed antigeni della bordetella p.)
Effetti avversi più comuni del vaccino anti difterite, tetano e pertosse acellulare pediatrico (DTaP): dolorabilità e tumefazione nel punto di inoculo, febbre, irritabilità, senso di stanchezza, diminuzione dell'appetito, vomito
Effetti avversi più comuni del vaccino anti tetano e difterite (adolescenti e adulti - Td): dolore, arrossamento e tumefazione nel punto di inoculo, febbre lieve
Effetti avversi più comuni del vaccino anti tetano, difterite, pertosse a cellulare (adolescenti e adulti – Tdap): dolore, arrossamento e tumefazione nel punto di inoculo, febbre lieve, cefalea, senso di stanchezza, nausea, vomito, diarrea e gastralgia.
Effetti avversi severi: del tutto raramente possono aversi severe reazioni allergiche di tipo anafilattico, comprendenti orticaria, edema del volto e gola, difficoltà respiratorie, tachicardia, vertigini e spossatezza.

DtaP (vaccino per età pediatrica) studi realizzati tramite il Vaccine Adverse Event Reporting System (vaers.hhs.gov) non hanno evidenziato problemi correlati al vaccino. Numerosi studi volti a valutare la comparsa di disturbi neurologici e convulsioni in seguito alla vaccinazione hanno documentato l'assenza di qualsiasi incremento di questo rischio. Il DtaP può spesso causare lievi reazioni nel punto di inoculo. Reazioni severe sono però rare e ancora meno frequenti quando l'inoculo è eseguito nella coscia rispetto al braccio.
Tdap (vaccino per adolescenti ed adulti) studi realizzati tramite il Vaccine Adverse Event Reporting System (vaers.hhs.gov) non hanno evidenziato problemi correlati al vaccino nella popolazione generale, nelle donne in gravidanza e nei soggetti di età superiore a 65 anni. Sempre mediante l'uso del VAERS non è stata evidenziata alcuna correlazione tra la vaccinazione e la sindrome di Guillan-Barré e altre patologie neurologiche. Nessuna evidenza è stata rilevata da numerosi studi in merito al possibile rapporto tra vaccinazione e alterazioni ematologiche, allergie e patologie croniche.

Vaccino anti haemophilus influenzae tipo b (vaccino polisaccaridico)
Effetti avversi più comuni: arrossamento, aumento della temperatura e tumefazione nella sede dell'inoculo, febbre
Effetti avversi severi: possibili, seppur molto rare, reazioni allergiche di tipo anafilattico.

Studi realizzati tramite il Vaccine Adverse Event Reporting System (vaers.hhs.gov) hanno confermato la sicurezza del vaccino. Altri studi non hanno evidenziato nessun incremento del rischio di convulsioni, meningite, encefalite, mielite e reazioni allergiche nei bambini di età inferiore ad un anno.

Vaccino anti epatite A (vaccino a virus inattivato)
Effetti avversi più comuni: dolore nel braccio sede dell'inoculo, cefalea, affaticamento, febbre, calo dell'appetito.
Studi realizzati tramite il Vaccine Adverse Event Reporting System (vaers.hhs.gov) non hanno evidenziato problemi correlati al vaccino.
Uno studio condotto in California nel 2004 su oltre 49.000 somministrazioni di vaccino anti epatite A, di cui 15.000 dosi somministrate a ragazzi di età inferiore a 18 anni, non ha evidenziato la comparsa di disturbi correlati al vaccino.

Vaccino anti epatite B (vaccino a DNA ricombinante – sub unità virali derivanti dall'antigene di superficie)
Effetti avversi più comuni: dolore al braccio sede dell'inoculo, febbre
Effetti avversi severi: in casi molto rari possono aversi reazioni allergiche anafilattiche. La sensibilizzazione al lievito costituisce una controindicazione al vaccino.
Uno studio tramite il Vaccine Safety Datalink (www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd) non ha evidenziato alcuna differenza nel tasso di mortalità neonatale tra bimbi vaccinati e non vaccinati. Studi realizzati tramite il Vaccine Adverse Event Reporting System (vaers.hhs.gov) rispetto al vaccino combinato anti epatite A e anti epatite B non hanno evidenziato criticità. Studi condotti dai CDC negli anni '90 sui neonati vaccinati con il vaccino anti epatite non hanno evidenziato alcun incremento del rischio di febbre, sepsi, patologie allergiche o disturbi del sistema nervoso centrale. Numerosi studi volti a valutare la possibile correlazione tra vaccinazione anti epatite B e sclerosi multipla o neurite ottica non hanno evidenziato alcuna correlazione.

Vaccino anti papilloma virus – HPV (vaccino da DNA ricombinante)
Effetti avversi più comuni: dolore nel punto di inoculo (9 su 10), arrossamento e tumefazione nella sede di inoculo (1 su 3), febbre lieve (1 su 10), febbre di media entità (1 su 65), cefalea o senso di stanchezza (1 su 3), nausea, artromialgie.
Effetti avversi severi: in casi molto rari possono aversi reazioni allergiche anafilattiche.
Nel 2014 prima dell'immissione sul mercato del vaccino Gardasil 9 la sicurezza del vaccino è stata valutata attraverso sette studi che hanno confermato lo stesso profilo di sicurezza del Gardasil (vaccino che protegge verso 4 sierotipi di HPV), gli effetti più comuni sono stati: dolore, arrossamento e tumefazione nella zona dell'inoculo (effetto più frequente con il Gardasil 9 che con il Gardasil e con le successive dosi del ciclo vaccinale completo rispetto alla prima dose).
Un report pubblicato dai CDC nel 2014 analizzando i dati (giugno 2006 – marzo 2014) del Vaccine Adverse Event Reporting System (vaers.hhs.gov) ha rilevato come il 92% delle segnalazioni riportate a seguito della vaccinazione con Gardasil erano classificate come non serie. Gli eventi più frequenti riportati sono stati: sincope, vertigini, nausea cefalea, febbre, reazioni nel sito di inoculo.
Poiché, seppur raramente, a seguito della vaccinazione anti HPV è stata segnalata la comparsa di sincope i CDC e l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) raccomandano che il vaccino sia somministrato con il soggetto seduto o sdraiato e che il soggetto rimanga seduto e in osservazione per 15 minuti dopo la vaccinazione.
Nel 2011 l'Institute of Medicine (IOM) ha pubblicato una revisione degli studi pubblicati e non pubblicati relativi a 8 vaccini tra i quali l'anti HPV. Il documento dello IOM conclude che la sincope può essere causata da tutti i vaccini somministrati per iniezione compreso l'anti HPV e che nei soggetti allergici ad alcuni componenti dei vaccini, compreso l'anti HPV, seppur molto raramente, possono comparire reazioni allergiche severe quali anafilassi.

Vaccino anti influenzale (vaccino inattivato, vaccino a split)
Effetti avversi più comuni: dolore, arrossamento o tumefazione nel braccio sede di inoculo, raucedine, dolore, arrossamento o prurito oculare, tosse, febbre, dolorabilità diffusa, cefalea, prurito, affaticamento
Effetti avversi severi: molto raramente può comparire un importante dolore alla spalla con riduzione dell'articolarità nel braccio sede dell'inoculo.
Reazioni allergiche severe al vaccino sono molto rare (>1 su un milione).
Circa il 65% dei soggetti vaccinati lamenta comparsa di dolore, arrossamento o tumefazione nel punto di inoculo nel corso della settimana successiva all'iniezione; quadro che non determina limitazione all'uso del braccio.
In trial clinici si è evidenziato come circa il 65% dei soggetti vaccinati con vaccino inattivato riferisce dolore nella sede di iniezione nel corso della prima settimana dopo la vaccinazione, senza che ciò ne ostacoli lo svolgimento delle attività abituali. Febbre, malessere, mialgia e altri sintomi sistemici possono manifestarsi dopo la vaccinazione il più delle volte in soggetti in precedenza mai vaccinati (ad es. bambini e giovani). Negli adulti la frequenza di questi sintomi è simile sia dopo la vaccinazione che dopo placebo. Raramente i componenti del vaccino possono essere causa di reazioni allergiche (ipersensibilità immediata) con manifestazioni di tipo orticarioide, angioedema fino alla reazione anafilattica. Nel corso di alcune stagioni la somministrazione del vaccino antiinfluenzale nei bambini è stata associata alla comparsa di convulsioni, in particolare se la somministrazione avviene contemporaneamente al vaccino anti pneumococco coniugato (PCV13). La sorveglianza degli eventi avversi al vaccino antiinfluenzale nel corso degli anni non ha rilevato una chiara correlazione tra la vaccinazione e la comparsa di sindrome di Guillain-Barré, per la quale, del resto, le infezioni gastrointestinale e respiratorie costituiscono noti fattori di rischio. In ogni caso se esistesse un rischio di s. di Guillain-Barré conseguente alla vaccinazione antiinfluenzale con vaccino inattivato il livello del rischio sarebbe non superiore a 1 o 2 casi per milione di soggetti vaccinati. Il rischio di s. di Guillain-Barré indipendentemente dal vaccino è di 1 o 2 persone ogni 100.000.
Benché la comparsa di s. di Guillain-Barré a seguito della malattia influenzale sia raro molti studi indicano che questo rischio è comunque maggiore del potenziale rischio di sviluppare la patologia dopo la vaccinazione antiinfluenzale.
Ad oggi una possibile correlazione causale tra vaccinazione antinfluenzale e comparsa di neurite brachiale è ipotizzata da pochi studi, nella maggior parte dei casi si tratta solo di case reports e del tutto sconosciuta è la possibile incidenza di questo sospetto evento avverso. Attualmente si ritiene che non vi sia una sufficiente evidenza per accettare o rifiutare un'associazione causale.

Vaccino anti morbillo, parotite, rosolia – MPR (vaccino a virus vivi attenuati)
Effetti avversi più comuni: dolore al braccio sede dell'inoculo, febbre, lieve rash, temporanea comparsa di dolore e rigidità articolare, in particolare negli adolescenti e nelle donne adulte che non presentano già una immunità nei confronti della componente anti rosolia del vaccino.
Effetti avversi severi: esiste un rischio assai basso di convulsioni febbrili che, comunque, non sono associate ad effetti a lungo termine. Il rischio di convulsioni febbrili aumenta al crescere dell'età del bambino.
In alcuni soggetti possono manifestarsi tumefazione delle guance o del collo
Raramente può manifestarsi un temporaneo calo del numero delle piastrine, con conseguente possibile lieve rischio emorragico che in genere non necessita di alcun trattamento.
Molto raramente possono manifestarsi importanti reazioni allergiche (in particolare alla neomicina).
Nei bambini di età 12-23 mesi che sono vaccinati con vaccino MPR e anti varicella separatamente si manifestano convulsioni febbrili, 7-10 giorni dopo la vaccinazione, in circa 4 ogni 10.000 vaccinati. Bambini della stessa età vaccinati con il vaccino combinato MPR e anti varicella (MPRV), come primo vaccino contro queste malattie, presentano un rischio doppio di convulsioni febbrili nello stesso periodo.
Nei bambini di età inferiore ai 7 anni si è osservato un lieve incremento del rischio di convulsioni febbrili circa 6-14 giorni dopo la vaccinazione MPR, la frequenza è di circa 1 ogni 3-4.000 bambini.
La comparsa di dolore articolare è associate alla componente anti rosolia del vaccino MPR e si può manifestare nei soggetti che non sono immuni nei confronti della rosolia. Il dolore articolare e una condizione di artrosi temporanea compare più frequentemente negli adulti rispetto ai bambini e nelle

donne rispetto agli uomini. Dolore e rigidità articolari compaiono in circa 1 su 4 donne dopo la pubertà, vaccinate in assenza di precedente immunocompetenza per la rosolia. I sintomi compaiono, in genere, dopo 1-3 settimane dalla vaccinazione, sono di lieve entità e durano circa 2 giorni. Raramente i disturbi possono ricomparire.
Una condizione di porpora trombocitopenica immune può manifestarsi sia a seguito dell'infezione naturale da morbillo sia successivamente alla vaccinazione MPR. Si tratta in genere di un quadro non grave. Il rischio di porpora trombocitopenica immune risulta aumentato nelle 6 settimane successive alla vaccinazione, è stimato 1 caso ogni 40.000 bambini vaccinati.
L'encefalite da corpi di inclusione è un severo quadro di edema cerebrale causato dal virus del morbillo ed è una complicanza dell'infezione naturale da morbillo. Benché raro, questo quadro patologico si manifesta quasi sempre in pazienti con deficit immunitario. La patologia in genere si sviluppa entro un anno dall'infezione e presenta un elevato tasso di mortalità. Sono stati pubblicati tre studi che riportano la comparsa di questa complicanza in soggetti vaccinati. In questi casi l'encefalite si sviluppa tra I 4 e I 9 mesi dalla vaccinazione. In un caso è stato possibile identificare come causa il ceppo virale del vaccino.

Vaccini anti meningococco (polisaccaridico coniugato – ricombinante)
Effetti avversi più comuni: dolore nella sede di inoculo, senso di stanchezza, cefalea. Raramente febbre, e molto raramente sono possibili reazioni allergiche severe (anafilassi).
A seguito di ampi studi l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ha evidenziato l'assenza di correlazione tra vaccinazione anti meningocco e s. di Guillain-Barré e non considera più un'anamnesi positiva per s. di Guillain-Barré come controindicazione alla vaccinazione.

Vaccini anti pneumococco (vaccino polisaccaridico coniugato e non coniugato)
Effetti avversi più comuni: sonnolenza, perdita di appetito, dolore o tumefazione nella sede di inoculo, febbre, cefalea. Molto raramente è possibile la comparsa di reazioni allergiche severe (anafilassi).

Vaccino anti rotavirus (vaccino a virus vivi attenuati, per via orale)
Effetti avversi più comuni: irritabilità, diarrea o vomito di lieve entità di breve durata.
Effetti avversi severi: alcuni studi evidenziano la possibilità che il vaccino possa causare un piccolo incremento del rischio di Intussuscezione, con ostruzione intestinale. Si tratta di un effetto raro, da circa 1 su 20.000 a circa 1 su 100.000 bambini vaccinati.

Su mandato dell'U.S. Department of Health and Human Services (HHS) l'Health and Medicine Division (HMD) della National Academies of Science, Engineering and Medicin (in precedenza denominato Institute of Medicine – IOM) ha esaminato tutta l'attuale evidenza medica e scientifica sui vaccini e sugli eventi avversi ai vaccini. L'Health and Medicine Division (HMD) della National Academies of Science, Engineering and Medicin è un'organizzazione indipendente, non profit attiva al di fuori dell'ambito governativo con lo scopo di fornire indicazioni imparziali ed autorevoli per giungere a scelte politiche e per informare il pubblico.
Nell'agosto 2011 l'HDM Committee on Vaccines and Adverse Events ha pubblicato il report "Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality" (116). Il Comitato dell'HDM sui Vaccini e gli eventi Avversi nell'elaborare il proprio report si è basata sui dati della letteratura peer-reviewed per valutare otto vaccini per bambini e adulti. Gli otto vaccini esaminati sono stati quelli per: Morbillo, Parotite, Rosolia (MPR) – Varicella – Influenza – Epatite A – Epatite B – Papilloma virus umano (HPV) – Meningococco, Difterite (anatossina), Tetano (anatossina) e Pertosse acellulare.
I risultati della valutazione condotta dalla commissione dell'HDM indicano che i vaccini sottoposti a studio sono risultati sicuri e che gli eventi avversi risultano abbastanza rari.
Nella sua valutazione il Comitato ha utilizzato le seguenti 4 categorie di rapporto di causalità:
1 l'evidenza risulta convincente a supporto dell'esistenza di una relazione causa effetto, quando il rapporto causa effetto risulta convincente; **2** l'evidenza è a favore del riconoscimento dell'esistenza di un rapporto causa effetto ma non risulta sufficientemente risolutiva da essere considerata convincente o ben definita;

3 l'evidenza risulta inadeguata per potere accettare o rigettare l'esistenza di una relazione causa effetto, cioè l'evidenza raggiunta non risulta abbastanza convincente per supportare o negare una causalità diretta, risulta cioè scarsa, contrastante, di scarsa qualità o puramente suggestiva; **4** l'evidenza supporta il rifiuto dell'esistenza di una relazione causa effetto, l'evidenza in questo senso risulta forte e convincente nel negare l'esistenza di un rapporto causale.
A questo proposito il rapporto evidenzia <<*di non avere utilizzato la categoria di "dimostrare o sostenere in modo convincente l'assenza di una relazione causale*" in quanto risulta virtualmente impossibile dimostrare l'assenza di una correlazione con la stessa certezza con la quale è, invece, possibile sostenere l'esistenza di una correlazione. Infatti anche in presenza di studi epidemiologici che riportano in modo convincente l'esistenza di un effetto protettivo di un vaccino, gli studi non possono escludere la possibilità che una reazione negativa sia provocata in un piccolo gruppo di individui. Pertanto la struttura di questo report sulla sicurezza dei vaccini è asimmetrica. Il Comitato ha iniziato la valutazione senza presumere che non esista una relazione causale ma ricercando l'evidenza per spostarsi dalla posizione neutrale che l'evidenza è "inadeguata per accettare o rifiutare" una relazione causale.
Ancora il Comitato evidenzia di non aver preso in considerazione nessun dato relativo ai benefici individuali o di popolazione dei vaccini.
Nelle conclusioni il comitato sottolinea alcuni punti. Scopo del report non è quello di rispondere al quesito se i vaccini sono sicuri. Inoltre il Comitato non esprime valutazioni sulla frequenza degli eventuali eventi avversi. Il Comitato per molte valutazioni conclude che l'evidenza risulta inadeguata per accettare o rifiutare una relazione causale. A questo proposito è sottolineato come questa posizione non significa che, poiché non vi è evidenza convincente, che il vaccino causi l'evento avverso, il vaccino sia sicuro né che, poiché non vi è evidenza convincente che il vaccino non causa l'evento avverso, il vaccino non sicuro. Semplicemente il Comitato non ha trovato un'evidenza convincente adeguata.
Si tratta di una valutazione indubbiamente basata su un corretto ragionamento scientifico e che risulta innegabilmente cautelativa nel senso di mantenere in atto una particolare attenzione del mondo medico sulla ricerca di una evidenza convincente in senso positivo o negativo.
Altrettanto evidentemente, in particolare alla luce dei chiari benefici conseguenti alle vaccinazioni, tale posizione non può essere interpretata come necessità di sospendere o di sconsigliare le vaccinazioni.
Ancora il Comitato sottolinea come molti degli eventi avversi esaminati risultino eccezionalmente rari nella popolazione generale e, nella maggior parte dei casi, ogni specifico evento avverso valutato del Comitato non è preceduto da alcuna vaccinazione.
A proposito del vaccino MPR il comitato evidenzia come vi sia una evidenza convincente dell'esistenza di una relazione causale con le convulsioni febbrili. Alcuni bambini vaccinati possono manifestare febbre ed alcuni dei bambini che manifestano febbre possono avere convulsioni. In questo caso il report riporta anche una stima della frequenza di questo evento avverso, circa il 4% dei bambini di 5 anni, sottolineando anche come sia importante segnalare che le convulsioni febbrili sono benigne e non lasciano alcuna sequela permanente.
Il Comitato evidenzia come per il vaccino anti varicella si sia arrivati a concludere per l'esistenza di un rapporto causale con le conseguenze di una possibile infezione causata dai ceppi virali del vaccino. Nella maggior parte dei casi si tratta di infezioni in soggetti immunodepressi. Il report evidenzia ancora come il rischio di infezione da ceppi virali del vaccino e delle conseguenti importanti condizioni patologiche sia estremamente raro in soggetti immunocompetenti, mentre il rischio risulta reale per i soggetti con una significativa immunodepressione; ciò ha portato CDC e FDA a controindicare la vaccinazione anti varicella nei soggetti con importante immunodepressione.
Si sottolinea, poi, come i soggetti immunocompromessi traggano un grande benefico dalla presenza nella comunità di un elevato livello di immunità per la varicella.
Infine il Comitato sottolinea come l'evidenza supporti l'esistenza di un'associazione causa effetto con quegli eventi che il Comitato considera essere eventi correlati all'iniezione: la borsite deltoidea e la sincope. Queste reazioni possono essere provocate da numerose cause diverse dalla somministrazione per iniezione dei vaccini e probabilmente spesso non sono riportati.
Nelle pagine seguenti riportiamo una tabella riassuntiva delle conclusioni del report.

TABLE D-1 Causality Conclusions Organized by Chapter and Adverse Event

Chapter	Vaccine	Adverse Event	Epidemiologic Assessment	Mechanistic Assessment	Causality Conclusion
4	MMR	Measles Inclusion Body Encephalitis	Insufficient	Strong (measles; in individuals with demonstrated immunodeficiencies) Lacking (mumps or rubella)	Convincingly Supports[a] (in individuals with demonstrated immunodeficiencies)
4	MMR	Encephalitis	Limited	Weak	Inadequate
4	MMR	Encephalopathy	Limited	Weak	Inadequate
4	MMR	Febrile Seizures	High (increase)	Intermediate	Convincingly Supports
4	MMR	Afebrile Seizures	Limited	Lacking	Inadequate
4	MMR	Meningitis[b]	Moderate (null)	Weak (mumps) Lacking (measles or rubella)	Inadequate
4	MMR	Ataxia	Insufficient	Weak (measles or mumps) Lacking (rubella)	Inadequate
4	MMR	Autism	High (null)	Lacking	Favors Rejection
4	MMR	Acute Disseminated Encephalomyelitis	Insufficient	Weak	Inadequate
4	MMR	Transverse Myelitis	Insufficient	Weak	Inadequate
4	MMR	Optic Neuritis[b]	Limited	Weak	Inadequate
4	MMR	Neuromyelitis Optica[b]	Insufficient	Weak (rubella) Lacking (measles or mumps)	Inadequate
4	MMR	Multiple Sclerosis Onset in Adults	Limited	Lacking	Inadequate
4	MMR	Multiple Sclerosis Onset in Children	Limited	Lacking	Inadequate
4	MMR	Guillain-Barré syndrome	Insufficient	Weak	Inadequate
4	MMR	Chronic Inflammatory Disseminated Polyneuropathy	Insufficient	Lacking	Inadequate
4	MMR	Opsoclonus Myoclonus Syndrome	Insufficient	Lacking	Inadequate
4	MMR	Brachial Neuritis	Insufficient	Lacking	Inadequate
4	MMR	Anaphylaxis	Insufficient	Strong	Convincingly Supports
4	MMR	Transient Arthralgia in Women	Moderate (increase) (rubella) Insufficient (measles or mumps)	Intermediate (rubella) Lacking (measles or mumps)	Favors Acceptance[c]
4	MMR	Transient Arthralgia in Children	Moderate (increase)	Weak (rubella) Lacking (measles or mumps)	Favors Acceptance

continued

TABLE D-1 Continued

Chapter	Vaccine	Adverse Event	Epidemiologic Assessment	Mechanistic Assessment	Causality Conclusion
4	MMR	Chronic Arthralgia in Women	Limited (rubella) Insufficient (measles or mumps)	Low-Intermediate (rubella) Lacking (measles or mumps)	Inadequate
4	MMR	Chronic Arthritis in Women	Limited (rubella) Insufficient (measles or mumps)	Low-Intermediate (rubella) Lacking (measles or mumps)	Inadequate
4	MMR	Chronic Arthropathy in Children	Insufficient	Weak (rubella) Lacking (measles or mumps)	Inadequate
4	MMR	Arthropathy in Men	Limited	Weak (rubella) Lacking (measles or mumps)	Inadequate
4	MMR	Type 1 Diabetes	High (null)	Lacking	Favors Rejection
4	MMR	Hepatitis	Insufficient	Weak	Inadequate
4	MMR	Chronic Fatigue Syndrome	Insufficient	Lacking	Inadequate
4	MMR	Fibromyalgia	Insufficient	Lacking	Inadequate
4	MMR	Hearing Loss	Insufficient	Low-Intermediate (measles or mumps) Lacking (rubella)	Inadequate
5	Varicella	Disseminated Oka VZV without Other Organ Involvement	Insufficient	Strong	Convincingly Supports
5	Varicella	Disseminated Oka VZV with Subsequent Infection Resulting in Pneumonia, Meningitis, or Hepatitis	Limited (subsequent infection resulting in pneumonia) Insufficient (subsequent infection resulting in meningitis or hepatitis)	Strong (in individuals with demonstrated immunodeficiencies)	Convincingly Supports (in individuals with demonstrated immunodeficiencies)
5	Varicella	Vaccine Strain Viral Reactivation without Other Organ Involvement	Insufficient	Strong	Convincingly Supports
5	Varicella	Vaccine Strain Viral Reactivation with Subsequent Infection resulting in Meningitis or Encephalitis	Limited (subsequent infection resulting in encephalitis) Insufficient (subsequent infection resulting in meningitis)	Strong	Convincingly Supports
5	Varicella	Encephalopathy	Insufficient	Lacking	Inadequate
5	Varicella	Seizures	Limited	Weak	Inadequate
5	Varicella	Cerebellar Ataxia	Insufficient	Weak	Inadequate
5	Varicella	Acute Disseminated Encephalomyelitis	Insufficient	Weak	Inadequate

continued

TABLE D-1 Continued

Chapter	Vaccine	Adverse Event	Epidemiologic Assessment	Mechanistic Assessment	Causality Conclusion
5	Varicella	Transverse Myelitis	Insufficient	Weak	Inadequate
5	Varicella	Guillain-Barré syndrome	Insufficient	Weak	Inadequate
5	Varicella	Small Fiber Neuropathy[b]	Insufficient	Lacking	Inadequate
5	Varicella	Anaphylaxis	Limited	Strong	Convincingly Supports
5	Varicella	Onset or Exacerbation Arthropathy	Insufficient	Lacking	Inadequate
5	Varicella	Stroke[b]	Limited	Weak	Inadequate
5	Varicella	Thrombocytopenia	Insufficient	Weak	Inadequate
6	Influenza	Encephalitis	Insufficient	Weak	Inadequate
6	Influenza	Encephalopathy	Insufficient	Weak	Inadequate
6	Influenza	Seizures[b]	Moderate (null)	Lacking	Inadequate
6	Influenza	Acute Disseminated Encephalomyelitis	Insufficient	Weak	Inadequate
6	Influenza	Transverse Myelitis	Insufficient	Weak	Inadequate
6	Influenza	Optic Neuritis[b]	Limited	Weak	Inadequate
6	Influenza	Neuromyelitis Optica	Insufficient	Lacking	Inadequate
6	Influenza	Multiple Sclerosis Onset in Adults	Limited	Lacking	Inadequate
6	Influenza	Multiple Sclerosis Relapse in Adults	Limited	Lacking	Inadequate
6	Influenza	Guillain-Barré syndrome	Moderate (null)	Weak	Inadequate
6	Influenza	Chronic Inflammatory Disseminated Polyneuropathy	Insufficient	Weak	Inadequate
6	Influenza	Inactivated Influenza Vaccine and Bell's Palsy	High (null)	Lacking	Favors Rejection
6	Influenza	Brachial Neuritis	Insufficient	Lacking	Inadequate
6	Influenza	Small Fiber Neuropathy	Insufficient	Lacking	Inadequate
6	Influenza	Anaphylaxis	Limited	Strong	Convincingly Supports
6	Influenza	Inactivated Influenza Vaccine and Asthma Exacerbation or Reactive Airway Disease Episodes in Children and Adults	High (null)	Weak	Favors Rejection
6	Influenza	Live Attenuated Influenza Vaccine or Asthma Exacerbation or Reactive Airway Disease Episodes in Children Younger Than 5 Years of Age	Moderate (null)	Weak	Inadequate
6	Influenza	Live Attenuated Influenza Vaccine or Asthma Exacerbation or Reactive Airway Disease Episodes in Persons 5 Years of Age or Older	Moderate (null)	Weak	Inadequate
6	Influenza	Onset or Exacerbation of Systemic Lupus Erythematosus	Limited (exacerbation) Insufficient (onset)	Lacking	Inadequate
6	Influenza	Onset or Exacerbation of Vasculitis	Limited (exacerbation) Insufficient (onset)	Weak (exacerbation) Lacking (onset)	Inadequate

continued

TABLE D-1 Continued

Chapter	Vaccine	Adverse Event	Epidemiologic Assessment	Mechanistic Assessment	Causality Conclusion
6	Influenza	Polyarteritis Nodosa	Insufficient	Lacking	Inadequate
6	Influenza	Onset or Exacerbation of Arthropathy	Insufficient	Weak	Inadequate
6	Influenza	Stroke	Moderate (decrease)	Lacking	Inadequate
6	Influenza	Myocardial Infarction	Moderate (decrease)	Weak (Live Attenuated Influenza Vaccine) Lacking (Inactivated Influenza Vaccine)	Inadequate
6	Influenza	Fibromyalgia	Insufficient	Lacking	Inadequate
6	Influenza	All-Cause Mortality[b]	Moderate (decrease)	Weak (Live Attenuated Influenza Vaccine) Lacking (Inactivated Influenza Vaccine)	Inadequate
6	Influenza	Oculorespiratory Syndrome	Moderate (increase)[d]	Intermediate[d]	Favors Acceptance[d]
7	Hepatitis A	Acute Disseminated Encephalomyelitis	Insufficient	Weak	Inadequate
7	Hepatitis A	Transverse Myelitis	Insufficient	Weak	Inadequate
7	Hepatitis A	Multiple Sclerosis	Insufficient	Lacking	Inadequate
7	Hepatitis A	Guillain-Barré syndrome	Insufficient	Weak	Inadequate
7	Hepatitis A	Chronic Inflammatory Disseminated Polyneuropathy	Insufficient	Lacking	Inadequate
7	Hepatitis A	Bell's Palsy	Insufficient	Lacking	Inadequate
7	Hepatitis A	Anaphylaxis	Insufficient	Weak	Inadequate
7	Hepatitis A	Autoimmune Hepatitis	Insufficient	Weak	Inadequate
8	Hepatitis B	Encephalitis	Insufficient	Lacking	Inadequate
8	Hepatitis B	Encephalopathy	Insufficient	Lacking	Inadequate
8	Hepatitis B	Seizures	Limited	Lacking	Inadequate
8	Hepatitis B	Acute Disseminated Encephalomyelitis	Insufficient	Low-Intermediate	Inadequate
8	Hepatitis B	Transverse Myelitis	Insufficient	Weak	Inadequate
8	Hepatitis B	Optic Neuritis[b]	Limited	Lacking	Inadequate
8	Hepatitis B	Neuromyelitis Optica	Insufficient	Lacking	Inadequate
8	Hepatitis B	Multiple Sclerosis Onset in Adults	Limited	Lacking	Inadequate
8	Hepatitis B	Multiple Sclerosis Onset in Children	Limited	Lacking	Inadequate
8	Hepatitis B	Multiple Sclerosis Relapse in Adults	Limited	Lacking	Inadequate
8	Hepatitis B	Multiple Sclerosis Relapse in Children	Limited	Lacking	Inadequate
8	Hepatitis B	First Demyelinating Event in Adults	Moderate (null)	Low-Intermediate	Inadequate
8	Hepatitis B	First Demyelinating Event in Children	Limited	Lacking	Inadequate
8	Hepatitis B	Guillain-Barré syndrome	Insufficient	Lacking	Inadequate

continued

TABLE D-1 Continued

Chapter	Vaccine	Adverse Event	Epidemiologic Assessment	Mechanistic Assessment	Causality Conclusion
8	Hepatitis B	Chronic Inflammatory Disseminated Polyneuropathy	Insufficient	Lacking	Inadequate
8	Hepatitis B	Brachial Neuritis	Insufficient	Lacking	Inadequate
8	Hepatitis B	Anaphylaxis	Insufficient	Strong (in yeast-sensitive individuals)	Convincingly Supports (in yeast-sensitive individuals)
8	Hepatitis B	Erythema Nodosum[b]	Insufficient	Weak	Inadequate
8	Hepatitis B	Onset or Exacerbation of Systemic Lupus Erythematosus	Limited (onset) Insufficient (exacerbation)	Weak	Inadequate
8	Hepatitis B	Onset or Exacerbation of Vasculitis	Insufficient	Low-Intermediate	Inadequate
8	Hepatitis B	Onset or Exacerbation of Polyarteritis Nodosa	Insufficient	Weak	Inadequate
8	Hepatitis B	Onset or Exacerbation of Psoriatic Arthritis	Insufficient	Lacking	Inadequate
8	Hepatitis B	Onset or Exacerbation of Reactive Arthritis	Insufficient	Weak	Inadequate
8	Hepatitis B	Onset and Exacerbation of Rheumatoid Arthritis	Limited (exacerbation) Insufficient (onset)	Weak	Inadequate
8	Hepatitis B	Onset or Exacerbation of Juvenile Idiopathic Arthritis	Insufficient	Weak	Inadequate
8	Hepatitis B	Type 1 Diabetes	Moderate (null)	Lacking	Inadequate
8	Hepatitis B	Fibromyalgia	Insufficient	Lacking	Inadequate
9	HPV	Acute Disseminated Encephalomyelitis	Insufficient	Lacking	Inadequate
9	HPV	Transverse Myelitis	Insufficient	Lacking	Inadequate
9	HPV	Neuromyelitis Optica	Insufficient	Lacking	Inadequate
9	HPV	Multiple Sclerosis	Insufficient	Lacking	Inadequate
9	HPV	Guillain-Barré syndrome	Insufficient	Lacking	Inadequate
9	HPV	Chronic Inflammatory Disseminated Polyneuropathy	Insufficient	Lacking	Inadequate
9	HPV	Brachial Neuritis	Insufficient	Lacking	Inadequate
9	HPV	Amyotrophic Lateral Sclerosis	Insufficient	Lacking	Inadequate
9	HPV	Anaphylaxis	Insufficient	Intermediate	Favors Acceptance
9	HPV	Transient Arthralgia	Limited	Lacking	Inadequate
9	HPV	Pancreatitis	Insufficient	Lacking	Inadequate
9	HPV	Thromboembolic Events	Insufficient	Lacking	Inadequate
9	HPV	Hypercoagulable States	Insufficient	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Encephalitis	Limited	Weak	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Encephalopathy	Limited	Weak	Inadequate

continued

TABLE D-1 Continued

Chapter	Vaccine	Adverse Event	Epidemiologic Assessment	Mechanistic Assessment	Causality Conclusion
10	DT, TT, or aP containing	Infantile Spasms	Limited (diphtheria toxoid or tetanus toxoid) Insufficient (acellular pertussis)	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Seizures	Limited	Weak (acellular pertussis) Lacking (diphtheria toxoid or tetanus toxoid)	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Ataxia	Insufficient	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Autism	Insufficient	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Acute Disseminated Encephalomyelitis	Insufficient	Weak (tetanus toxoid) Lacking (diphtheria toxoid or acellular pertussis)	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Transverse Myelitis	Insufficient	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Optic Neuritis[b]	Limited (diphtheria toxoid or tetanus toxoid) Insufficient (acellular pertussis)	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Multiple Sclerosis Onset in Adults	Limited (diphtheria toxoid or tetanus toxoid) Insufficient (acellular pertussis)	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Multiple Sclerosis Relapse in Adults	Limited (tetanus toxoid) Insufficient (diphtheria toxoid or acellular pertussis)	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Multiple Sclerosis Relapse in Children	Limited (diphtheria toxoid or tetanus toxoid) Insufficient (acellular pertussis)	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Guillain-Barré syndrome	Insufficient	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Chronic Inflammatory Disseminated Polyneuropathy	Insufficient	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Opsoclonus Myoclonus Syndrome	Insufficient	Lacking	Inadequate

continued

TABLE D-1 Continued

Chapter	Vaccine	Adverse Event	Epidemiologic Assessment	Mechanistic Assessment	Causality Conclusion
10	DT, TT, or aP containing	Bell's Palsy	Limited (acellular pertussis) Insufficient (diphtheria toxoid or tetanus toxoid)	Weak (diphtheria toxoid or tetanus toxoid) Lacking (acellular pertussis)	Inadequate
10	TT containing	Anaphylaxis	Insufficient	Strong	Convincingly Supports
10	DT and aP containing	Anaphylaxis	Insufficient	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Chronic Urticaria	Insufficient	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Serum Sickness	Insufficient	Weak (diphtheria toxoid or tetanus toxoid) Lacking (acellular pertussis)	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Arthropathy	Limited (diphtheria toxoid or tetanus toxoid) Insufficient (acellular pertussis)	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Type 1 Diabetes	High (null)	Lacking	Favors Rejection
10	DT, TT, or aP containing	Myocarditis	Insufficient	Weak (diphtheria toxoid) Lacking (tetanus toxoid or acellular pertussis)	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Fibromyalgia	Insufficient	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Sudden Infant Death Syndrome	Insufficient	Lacking	Inadequate
10	DT, TT, or aP containing	Immune Thrombocytopenic Purpura	Insufficient	Lacking	Inadequate
11	Meningococcal	Encephalitis	Limited	Lacking	Inadequate
11	Meningococcal	Encephalopathy	Limited	Lacking	Inadequate
11	Meningococcal	Acute Disseminated Encephalomyelitis	Insufficient	Lacking	Inadequate
11	Meningococcal	Transverse Myelitis	Insufficient	Lacking	Inadequate
11	Meningococcal	Multiple Sclerosis	Insufficient	Lacking	Inadequate
11	Meningococcal	Guillain-Barré syndrome	Limited	Lacking	Inadequate
11	Meningococcal	Chronic Inflammatory Disseminated Polyneuropathy	Insufficient	Lacking	Inadequate
11	Meningococcal	Anaphylaxis	Insufficient	Strong	Convincingly Supports
11	Meningococcal	Chronic Headache	Insufficient	Lacking	Inadequate
12	Injection-Related Event	Complex Regional Pain Syndrome	Insufficient	Low-Intermediate	Inadequate

continued

TABLE D-1 Continued

Chapter	Vaccine	Adverse Event	Epidemiologic Assessment	Mechanistic Assessment	Causality Conclusion
12	Injection-Related Event	Deltoid Bursitis	Limited	Strong	Convincingly Supports
12	Injection-Related Event	Syncope	Insufficient	Strong	Convincingly Supports

NOTE: The measles-mumps-rubella; human papillomavirus; and diphtheria toxoid–, tetanus toxoid–, and acellular pertussis–containing vaccines have been abbreviated in the following ways: MMR; HPV; and DT, TT, and aP containing.

[a] The committee attributes causation to the measles component of the vaccine.

[b] Although not originally charged to the committee by the sponsor, the committee considered this adverse event in its review of the literature.

[c] The committee attributes causation to the rubella component of the vaccine.

[d] The committee attributes causation to two particular vaccines used in three particular years in Canada.

Riportiamo i dati dei "WHO vaccine reaction rates information sheets" relativi ad alcuni vaccini (http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets)

Vaccino anti Epatite B

Effetti avversi lievi: dolore nella sede di inoculo, mialgie e febbre di breve durata, nella maggior parte dei casi entro 24 ore. Le reazioni lieve tendono ad essere meno comuni nei bambini rispetto agli adulti.

Effetti avversi severi: rappresentati da reazioni anafilattiche, l'incidenza di anafilassi nei soggetti vaccinati è stimata essere di 1,1 caso per milione di dosi di vaccino

Vaccino anti Epatite B e sindrome di Guillain Barré: l'OMS ritiene che non vi sia alcuna evidenza di una relazione causale tra vaccino anti epatite B e s. di Guillain Barré.

Vaccino anti Epatite B e Sclerosi Multipla: il Global Advisory Committee on Vaccine Safety ha evidenziato come i dati derivanti dalle segnalazioni spontanee e dagli studi epidemiologici non supportino l'esistenza di una relazione causale tra vaccino antiepatite B e sclerosi multipla. L'OMS raccomanda che tutte le nazioni abbiano programmi di immunizzazione dei bambini ed adolescenti e che tutti gli adulti ad aumentato rischio per epatite B continuino ad essere vaccinati.

Vaccino anti Epatite B e diabete mellito di tipo I: l'Institute of Medicine sulla base di tutte le attuali evidenze ha escluso una relazione causale tra diabete mellito tipo I e vaccinazioni

Vaccino anti Epatite B e sindrome della stanchezza cronica: il Global Advisory Committee on Vaccine Safety ha stabilito come sulla base delle evidenze disponibili non vi è alcun motivo per ritenere che vi sia una relazione causale tra vaccino anti Epatite B e sindrome della stanchezza cronica.

Vaccino anti Epatite B e tiroidite autoimmune: non vi è alcuna evidenza di una possibile relazione tra vaccino anti epatite B e tiroidite autoimmune

Vaccino anti Morbillo

Effetti avversi lievi: non rara la comparsa di dolore e indolenzimento nella sede di inoculo, in genere lievi e risolte nel giro 2-3 giorni. Reazioni sistemiche comprendenti febbre (>39,4°C) si manifestano in circa il 5-15% dei soggetti vaccinati, dopo 7 – 12 giorni dalla vaccinazione, e si risolvono in 1 o 2 giorni. Il vaccino può provocare la comparsa di rash in circa il 2-5% dei soggetti vaccinati, che classicamente si manifesta dopo 7-10 giorni dalla vaccinazione e dura circa 2 giorni. Gli effetti avversi lievi sono meno frequenti a seguito della seconda dose di vaccino rispetto alla prima.

Effetti avversi severi: reazioni allergiche quali orticaria nella sede di iniezione compaiono raramente sia con il vaccino singolo che con quello trivalente (MPR). Reazioni anafilattiche sono molto rare, con tassi di 3,5 casi per 10 milioni di dosi.

Convulsioni: si tratta di convulsioni febbrili, con rischio variabile da 1 su 3000 dosi a 1 su 1150 dosi. Non determinano lesioni permanenti e non aumentano il rischio di epilessia. Bambini con anamnesi positiva per convulsioni possono presentare un aumentato rischio di convulsioni febbrili dopo il vaccino MPR, tuttavia il rischio risulta assai modesto.

Trombocitopenia, il rischio dopo una vaccinazione con vaccino MPR caria da 1 caso su 30.000 a 1 caso su 40.000 bambini vaccinati. Il decorso clinico di tale quadro è pressoché sempre benigno, il rischio può essere aumentato nei soggetti con precedente diagnosi di porpora trombocitopenica immune e in particolare per coloro che hanno manifestato questo quadro dopo una dose di MPR. Non vi è un incremento del rischio dopo la seconda dose di MPR.
Vaccino MPR ed Encefalopatia/Encefalite: a seguito di un'infezione da virus selvaggio del morbillo si ha la comparsa di encefalomielite in circa 1 caso ogni 1.000 soggetti infettati. E almeno il 50% dei soggetti con encefalomielite sviluppano danni permanenti a carico del sistema nervoso centrale. L'Institute of Medicine degli USA ha valutato come non vi sia una sufficiente evidenza per accettare o rifiutare l'esistenza di una relazione causale. In ogni caso il rischio risulta essere inferiore a 1 caso per milione di dosi e circa 1.000 volte inferiore al rischio di encefalomielite da infezione naturale.
Vaccino MPR e Panencefalite Sclerosante Subacuta (SSPE): la vaccinazione con MPR non incrementa il rischio di SSPE, anzi come evidenziato dalla drammatica diminuzione dei casi di SSPE dopo la diffusione della vaccinazione anti morbillo.
Vaccino MPR e sindrome di Guillain–Barré (GBS): l'Institute of Medicine ha valutato l'evidenza attuale inadeguata per accettare o rifiutare l'esistenza di una relazione causale.
Vaccino MPR e patologia infiammatoria intestinale e autismo: l'evidenza complessiva indica chiaramente l'assenza di associazione tra vaccinazione MPR sia con la patologia infiammatoria intestinale sia con l'autismo.

Riportiamo una tabella, tratta da una recente pubblicazione (117), che esemplifica i possibili eventi avversi da vaccino anti morbillo in confronto alle possibili complicanze del morbillo

Complicazioni del morbillo	Effetti avversi della vaccinazione anti morbillo
1 milione di bambini affetti da morbillo	1 milione di bambini vaccinati contro il morbillo
50.000 bambini con polmonite	999.996 bambini senza eventi avversi gravi
80.000 bambini con diarrea	33 bambini con trombocitopenia transitoria
70.000 bambini con otite	1 bambino con reazione allergica grave
1.000 – 3.000 bambini con encefalite acuta	0,2 casi di encefalite acuta non correlabile con certezza
1.000 bambini con encefalite post infettiva	
110 bambini con PESS	
2.000 bambini deceduti	
Da: Bester JC Measles and Measles Vaccination: A Review. JAMA Pediatr. 2016 Dec 1;170(12):1209-1215	

Vaccino anti Parotite
Effetti avversi lievi: dolore e indolenzimento nel punto di iniezione in genere lievi e si risolvono nel giro 2-3 giorni. Reazioni sistemiche comprendenti febbre (>39,4°C) si manifestano in circa il 5-15% dei soggetti vaccinati dopo 7 – 12 giorni dalla vaccinazione, e si risolvono in 1 o 2 giorni. Infiammazione delle parotidi compare tipicamente dopo 10-14 giorni dalla vaccinazione. La frequenza delle reazioni lievi sembra differire un po' in base al ceppo virale contenuto nel vaccino. Ad esempio tumefazione delle paratiroidi e/o delle ghiandole sottomascellari si manifesta nel 1,6%dei bambini vaccinati con il ceppo Jeryl Lynn e nel 1-2% di coloro che ricevono il ceppo Urabe. Il vaccino anti parotite può anche essere raramente associato alla comparsa di rash, prurito e porpora. Vi è la plausibilità biologica che a seguito del vaccino anti parotite si possano manifestare orchite, artrite, sordità e miosite, ma tali manifestazioni risultano del tutto rare.
Effetti avversi severi: meningite asettica con periodo di incubazione di 2-3 settimane e decorso clinico simile a quello conseguente alla malattia naturale. Il rischio di comparsa di tale evento avverso varia in base al ceppo virale. Per il ceppo Jeryl Lynn l'evento risulta assolutamente raro da 1 caso su 100.000 dosi a 1 caso su 1 milione o 1.8 milioni di dosi. Pertanto l'eventuale comparsa di questa patologia dopo vaccinazione con il ceppo Jeryl Lynn è ritenuta rappresentare una coincidenza fortuita. Per il ceppo Leningrad-3 è stato possibile stabilire l'esistenza di una correlazione tra vaccinazione e meningite asettica. La frequenza di

questo evento collaterale vari da 20-100 casi per 100.000 dosi di vaccino. Per il ceppo Leningrad-Zagreb sono riportate frequenze varabili tra 1.4 e 90 casi per 100.00 dosi. Per il ceppo Urabe la frequenza di meningite asettica è riportata variare da 49 a 100 casi per 100.00 dosi.

Vaccino anti Rosolia

Effetti avversi lievi: dolore e indolenzimento nel punto di iniezione possono comparire entro 24 ore, sono in genere lievi e si risolvono nel giro di pochi giorni.

Effetti avversi severi: artralgia, artriti e artropatie: il vaccino anti rosolia nell'adulto può essere associato alla comparsa di sintomi articolari acuti. Nel 25% delle femmine in età post-puberale un dolore articolare transitorio si presenta a seguito della vaccinazione nel 12% di questi casi si sviluppa un quadro di artrite. Il disturbo articolare compare 1-3 settimane dopo la vaccinazione e dura da un giorno a tre settimane. Numerosi studi hanno evidenziato l'assenza di un rischio di comparsa di artropatia cronica. Nel 2011 l'Institute of Medicine (IOM) ha concluso la sua valutazione indicando come l'evidenza sia inadeguata sia per accettare che rifiutare l'esistenza di una correlazione causale tra vaccino MPR e la comparsa nelle donne di artralgia cronica. Sempre lo IOM ha valutato esistere nei bambini una sufficiente evidenza dell'esistenza di una correlazione tra vaccinazione MPR e la comparsa di artralgia temporanea ed una evidenza inadeguata per accettare o rigettare l'esistenza di una correlazione causale tra vaccinazione MPR e artropatia cronica.

Vaccino anti Morbillo-Parotite-Rosolia-Varicella (MPRV)

I tassi di eventi avversi sono uguali a quelli legati ai vaccini con antigeni singoli.

Effetti avversi lievi: in confronto ai vaccini MPR e anti Varicella somministrati separatamente il vaccino MPRV nei bambini tra i 12 e i 23 mesi è seguito più frequentemente dalla comparsa di febbre di breve durata (≥ 38,9°C) ed insorgenza dopo 0-42 giorni dalla vaccinazione.

Effetti avversi severi: Convulsioni febbrili: l'incidenza appare essere superiore dopo il vaccino MPRV che dopo quello MPR. Nei bambini di età tra 12 e 23 mesi a distanza di 5-12 giorni dalla vaccinazione compare un caso di convulsioni febbrili in più ogni 2.300-2.6000 bimbi che hanno ricevuto la prima dose di vaccino MPRV rispetto ai bimbi che hanno ricevuto la prima dose dei vaccini MPR e anti varicella in sedi diverse nel corso della stessa visita. Nei bambini di età tra i 12 e i 23 mesi il tasso di convulsioni febbrili a distanza di 7-10 giorni dalla vaccinazione con MPRV è risultato essere di 8,5 per 10.000 vaccinati contro un tasso di 4,2 per 10.000 vaccinati con i vaccini MPR e anti varicella somministrati in sedi diverse nel corso della stessa occasione. Nei bambini tra 12 e 60 mesi di età si è riscontrato un tasso di convulsioni febbrili di 7 per 10.000 vaccinati con MPRV e di 3,2 per 10.000 vaccinati con vaccini MPR e anti varicella. Nei bambini di 4-6 anni che ricevono la seconda dose di vaccino MPRV non si è evidenziato un maggior rischio di convulsioni febbrili rispetto ai bambini della stessa età che ricevono la seconda dose dei vaccini MPR e anti varicella in due sedi diversi nel corso della stessa visita.

Soggetti immunocompromessi: in soggetti con immunodepressione, compresi quelli con infezione HIV, può verificarsi un transitorio aumento della replicazione dei virus vaccinici. I vaccini anti morbillo, parotite e rosolia potrebbero rappresentare un pericolo per i soggetti con grave immunodepressione.

Vaccino anti Varicella

Effetti avversi lievi: nel 19,3% dei bambini di età tra 12 mesi e 12 a seguito di una dose di vaccino anti varicella si sono manifestati dolore, indolenzimento, tumefazione, eritema, rash, prurito, ematoma, indurimento nella sede di inoculo o rigidità del braccio dove era stata eseguita la vaccinazione. Nel 3,4% dei bambini vaccinati si è manifestata un lieve rash simil varicella (in genere 2 vescicole) nel punto di iniezione, da 5 a 26 giorni dopo la vaccinazione. In bambini di età tra 1 e 12 anni è stata segnalata la comparsa di febbre (≥ 39°C), in genere con associato lieve rash vescicolare, nel 14,7% dei casi. Convulsioni febbrili compaiono in meno dello 0,1% dei bambini vaccinati, senza che si sia potuto stabilire l'esistenza di una correlazione causale.

Effetti avversi severi: l'evento avverso più frequentemente riportato è la comparsa di rash (37 casi su 100.000 dosi somministrate). Tuttavia studi eseguiti con la tecnica della PCR hanno dimostrato che la

maggior parte dei rash a comparsa entro 2 settimane dalla vaccinazione sono riferibili ad un'infezione naturale da virus selvaggio della varicella verificatasi successivamente alla vaccinazione. Altri eventi avversi segnalati ma che potrebbero non essere correlati alla vaccinazione comprendono encefalite, atassia, eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson, polmonite, trombocitopenia, convulsioni, neuropatia, herpes zoster. Per gli eventi avversi per i quali è noto un tasso di incidenza naturale il programma VAERS evidenzia tassi molto inferiori rispetto ai tassi degli stessi eventi secondari all'infezione naturale da varicella o a quelli delle stesse patologie nella popolazione. Pertanto la maggior parte degli eventi avversi risultano essere coincidenze temporali piuttosto che causati dal vaccino. Uno studio post marketing su 89.793 adulti e bambini vaccinati nel periodo aprile 1995 – dicembre 1996 non ha evidenziato alcun evento avverso associato alla vaccinazione, comprese atassia ed encefalite, che sono note complicanze della varicella naturale.
Soggetti immunocompromessi: soggetti con deficit dell'immunità cellulare possono essere a maggior rischio di eventi avversi, in particolare di rash cutanei. La somministrazione sistemica di steroidi a dosi < a 2 mg/kg o < 20 mg/die di prednisone non costituisce una controindicazione alla vaccinazione. La somministrazione di steroidi per inalazione o via topica non rappresenta una controindicazione. Soggetti con patologie maligne ematologiche sono a maggior rischio di rash cutaneo e in alcuni casi di una forma grave simil varicella.
Soggetti immunocompromessi con HIV: bambini con conta dei T-linfociti-CD4+ >15% dovrebbero essere vaccinati. Le eventuali 2 dosi devono essere somministrate a distanza di 3 mesi. Soggetti con conta dei T-Linfociti-CD4+ > 200cell/µl possono essere vaccinati con due dosi a distanza di 3 mesi.
Trasmissione del virus vaccinico: in rari casi è stata riportata la trasmissione del virus vaccinico. Tutti i casi risultano associati a rash cutaneo nei soggetti vaccinati e hanno dato luogo a manifestazioni lievi. I soggetti immunodepressi possono essere a maggior rischio di diffusione del virus probabilmente perché più spesso sviluppano un rash cutaneo più esteso.

Nelle pagine successive riportiamo da un documento dell'OMS (118) alcune tabelle relative agli eventi avversi alle vaccinazioni.

La prima è relativa agli eventi avversi lievi più comuni, con indicato il tasso di comparsa dell'effetto a seconda della vaccinazione

Table 2: Common, minor vaccine reactions and treatment

Vaccine	Local adverse events (pain, swelling, redness)	Fever (> 380C)	Irritability, malaise and systemic symptoms
BCG[1]	90–95%	-	-
Hepatitis B	Adults up to 15% Children up to 5%	1–6%	-
Hib	5–15%	2–10%	-
Influenza inactivated	10–64%	5-12%[2]	-
Influenza live-attenuated	-	16–31%	4–23%
Japanese encephalitis (JE) inactivated	<4%	-	<1%
JE live-attenuated	<1%	-	-
Measles/MR/MMR	~10%	5–15%	5% (Rash)
OPV	None	Less than 1%	Less than 1%[3]
Pertussis (DTwP)[4]	up to 50%	up to 50%	up to 55%
†Pnemucoccal conjugate	~10%	~20% <1% (>39°C)	~20%
Pneumococcal unconjugated	50%	<1% (>39°C)	
Tetanus/DT/aTd	~ 10%[5]	~ 10%	~ 25%
Varicella	7 - 30%		
Treatment	• Cold cloth at injection site • Paracetamol*	• give extra oral fluids • wear cool clothing • tepid sponge or bath • Paracetamol*	

1 Local reactogenicity varies from one vaccine brand to another, depending on the strain and the number of viable antigen in the vaccine.
2 Among children 1-15 years
3 Diarrhoea, headache and/or muscle pains
4 When compared with whole-cell pertussis (DTwP) vaccine, acellular pertussis (DTaP) vaccine rates are lower.
5 Rate of local reactions are likely to increase with booster doses, up to 50 -85%
* Paracetamol dose: up to 15mg/kg every 6-8 hours, with a maximum of four doses in 24 hours
† Source: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm

La seconda è relativa agli eventi avversi rari con indicato il periodo di latenza e il tasso di comparsa per dosi somministrate

Table 3: Rare vaccine reactions, onset interval and rates

Vaccine	Reaction	Onset interval	Rate / doses
BCG	Suppurative lymphadenitis	2–6 months	1–10/10^4
	BCG osteitis	1–12 months	1–700/10^6
	Disseminated BCG infection	1–12 months	0.19–1.56/10^6
Hib	None		
Hepatitis B	Anaphylaxis	0–1 hour	1.1/10^6
Influenza (inactivated)	Anaphylaxis Guillain-Barré syndrome (GBS) Oculo-respiratory syndrome		0.7/10^6 1–2/10^6 76/10^6
Influenza (live-attenuated)	Anaphylaxis Wheezing (children 6–11 months age)	-	2/10^6 14/100
Japanese encephalitis (inactivated)	Neurologic events (encephalitis, encephalopathy[§], peripheral neuropathy)	-	1-2.3/10^6
Measles/MMR/MR[*]	Febrile seizures	6–12 days	3/10^3
	Thrombocytopaenia	15–35 days	3/10^4
	Anaphylaxis	0–1 hour	~1/10^6
	Encephalopathy[§]	6–12 days	< 1/10^6
Oral poliomyelitis	VAPP	4–30 days	2–4 /10^6[†]
Pertussis (DTwP)	Persistent (>3 hours) inconsolable screaming	0–24 hours	<1/100
	Seizures[††]	0–3 days	<1/100
	Hypotonic, hypo responsive episode(HHE)	0–48 hours	1-2/10^3
	Anaphylaxis	0–1 hour	20/10^6
	Encephalopathy[§]	0–2 days	0-1/10^6
Pneumococcal	None proven[±]		
Rota virus	None known[**]		
Tetanus toxoid, DT	Brachial neuritis	2–28 days	5–10/10^6
	Anaphylaxis	0–1 hour	1–6/10^6
Yellow fever	Vaccine-associated viscerotropic disease [***]		1/10^6
Varicella	Febrile seizures		4–9 / 10^4[††]

Notes:

* Reactions (except anaphylaxis) do not occur if already immune (~90% of those receiving a second dose are immune): children over six years unlikely to have febrile seizures.

† VAPP Risk is higher following the first dose (1 in 750 000 compared to 1 in 5.1 million for subsequent doses), and for adults and immunocompromised.

± No proven risk of severe febrile or anaphylactic reactions or neurological disorders (e.g. Guillain–Barré syndrome)

** Post-marketing surveillance of currently available rotavirus vaccines has detected a small increased risk of intussusception (~1-2 cases per 100 000 infants vaccinated) in some settings shortly after the first dose of rotavirus vaccine.

*** Very rare in children

††Seizures are mostly febrile and the risk depends on age, with much lower risk in infants under the age of four months.

§ Although encephalopathy is included as a rare possible reaction to measles, JE or DTP vaccines, it is not certain that these vaccines in fact cause encephalopathy. Hence, further scientific evaluation is necessary.

Although other serious events have been reported following immunization, it is likely that these events are coincidental, not true reactions.

Sempre dalla stessa pubblicazione riportiamo le tabelle relative alla definizione degli eventi avversi successivi a vaccinazione (AEFI) con i relativi possibili trattamenti

AEFI case definitions and treatment

Adverse event	Case definition	Treatment	Vaccines
Acute flaccid paralysis (VAPP)	Acute onset of flaccid paralysis within 4 to 30 days of receipt of OPV, or within 4 to 75 days after contact with a vaccine recipient and neurological deficits remaining 60 days after onset, or death.	No specific treatment available; supportive care.	OPV
Anaphylactoid reaction (acute hypersensitivity reaction)	Exaggerated acute allergic reaction, occurring within 2 hours after immunization, characterized by one or more of the following: • wheezing and shortness of breath due to bronchospasm • one or more skin manifestations, e.g. hives, facial oedema, or generalized oedema. Less severe allergic reactions do not need to be reported • laryngospasm/laryngeal oedema.	Self-limiting; anti-histamines may be helpful.	All
Anaphylaxis	Severe immediate (within 1 hour) allergic reaction leading to circulatory failure with or without bronchospasm and/or laryngospasm/laryngeal oedema	Adrenaline injection	All
Arthralgia	Joint pain usually including the small peripheral joints. Persistent if lasting longer than 10 days, transient: if lasting up to 10 days.	Self-limiting; analgesics.	Rubella, MMR

Adverse event	Case definition	Treatment	Vaccines
Brachial neuritis	Dysfunction of nerves supplying the arm/shoulder without other involvement of nervous system. A deep steady, often severe aching pain in the shoulder and upper arm followed in days or weakness by weakness and wasting in arm/shoulder muscles. Sensory loss may be present, but is less prominent. May present on the same or the opposite side to the injection and sometimes affects both arms.	Symptomatic only; analgesics.	Tetanus
Disseminated BCG infections	Widespread infection occurring within 1 to 12 months after BCG vaccination and confirmed by isolation of Mycobacterium bovis BCG strain. Usually in immunocompromised individuals.	Should be treated with anti-tuberculous regimens including isoniazid and rifampicin.	BCG
Encephalopathy	Acute onset of major illness characterized by any two of the following three conditions: • seizures • severe alteration in level of consciousness lasting for one day or more • distinct change in behaviour lasting one day or more. Needs to occur within 48 hours of DTP vaccine or from 7 to 12 days after measles or MMR vaccine, to be related to immunization.	No specific treatment available; supportive care.	Measles, Pertussis
Fever	The fever can be classified (based on rectal temperature) as mild (38 to 38.9°C), high (39 to 40.4°C) and extreme (40.5°C or higher). Fever on its own does not need to be reported.	Symptomatic; Paracetamol.	All

Adverse event	Case definition	Treatment	Vaccines
HHE or shock-collapse	Event of sudden onset occurring within 48 (usually less than 12) hours of vaccination and lasting from one minute to several hours, in children younger than 10 years of age. All of the following must be present: • limpness (hypotonic) • reduced responsiveness (hyporesponsive) • pallor or cyanosis – or failure to observe/ recall.	The episode is transient and self-limiting, and does not require specific treatment. It is not a contraindication to further doses of the vaccine.	Mainly DTP, rarely others
Injection site abscess	Fluctuant or draining fluid-filled lesion at the site of injection. Bacterial if evidence of infection (e.g. purulent, inflammatory signs, fever, culture), sterile abscess if not.	Incise and drain; antibiotics if bacterial.	All
Lymphadenitis (includes suppurative lymphadenitis)	Either at least one lymph nodes enlarged to >1.5 cm in size (one adult finger width) or a draining sinus over a lymph node. Almost exclusively caused by BCG and then occurring within 2 to 6 months after receipt of BCG vaccine, on the same side as inoculation (mostly axillary).	Heals spontaneously (over months) and best not to treat unless lesion is sticking to skin. If so, or already draining, surgical drainage and local instillation of anti¬tuberculous drug. Systemic treatment with anti-tuberculous drugs is ineffective.	BCG
Osteitis/ Osteomyelitis	Inflammation of the bone with isolation of Mycobacterium bovis BCG strain.	Should be treated with anti-tuberculous regimens including isoniazid and rifampicin.	BCG
Persistent inconsolable screaming	Inconsolable continuous crying lasting 3 hours or longer accompanied by high-pitched screaming.	Settles within a day or so; analgesics may help.	DTP, Pertussis

Adverse event	Case definition	Treatment	Vaccines
Seizures	Occurrence of generalized convulsions that are not accompanied by focal neurological signs or symptoms. Febrile seizures: if temperature elevated >38°C (rectal) Afebrile seizures: if temperature normal.	Self-limiting; supportive care; Paracetamol and cooling if febrile; rarely anticonvulsants.	All, especially Pertussis, Measles
Sepsis	Acute onset of severe generalized illness due to bacterial infection and confirmed (if possible) by positive blood culture. Needs to be reported as possible indicator of programme error.	Critical to recognize and treat early. Urgent transfer to hospital for parenteral antibiotics and fluids.	All
Severe local reaction	Redness and/or swelling centred at the site of injection and one or more of the following: • swelling beyond the nearest joint • pain, redness, and swelling of more than 3 days duration • requires hospitalization. Local reactions of lesser intensity occur commonly and are trivial and do not need to be reported.	Settles spontaneously within a few days to a week. Symptomatic treatment with analgesics. Antibiotics are inappropriate.	All
Thrombocytopaenia	Serum platelet count of less than 50 000/ml leading to bruising and/or bleeding.	Usually, mild and self-limiting; occasionally, may need steroid or platelets.	MMR
Toxic shock syndrome (TSS)	Abrupt onset of fever, vomiting and watery diarrhoea within a few hours of immunization. Often leading to death within 24 to 48 hours. Needs to be reported as possible indicator of programme error.	Critical to recognize and treat early. Urgent transfer to hospital for parenteral antibiotics and fluids.	All

Brighton Collaboration has developed case definitions for many vaccines reactions that are available at www.brightoncollaboration.org.

Ancora da un'altra recente pubblicazione dell'OMS (119) riportiamo le seguenti tabelle relative agli eventi avversi ed alla loro frequenza di accadimento per alcune vaccinazioni.

Table 1: Frequency of vaccine adverse reactions of commonly used vaccines

BCG VACCINE SUMMARY	
VACCINE ADVERSE REACTIONS	FREQUENCY CATEGORY
• Injection site reaction (Papule, mild ulceration orscar)	Very common
• Suppurative lymphadenitis	Uncommon to Rare
• BCG osteitis	Uncommon to Very rare
• Disseminated BCG disease or systemic BCG-itis	Very Rare
• Immunine Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)	Very Rare

MEASLES VACCINES SUMMARY	
VACCINE ADVERSE REACTIONS	FREQUENCY CATEGORY
• Fever	Common to Very common
• Rash	Common
• Injection site reaction	Very common
• Febrile seizures	Rare
• Encephalomyelitis	Very rare
• Thrombocytopenia	Very rare
• Anaphylaxis	Very rare

RUBELLA VACCINES SUMMARY	
VACCINE ADVERSE REACTIONS	FREQUENCY CATEGORY
• Fever	Common
• Injection site reaction	Very common
• Acute Arthralgia (adults)	Very common
• Acute Arthritis (adults)	Very common

MUMPS VACCINES SUMMARY	
VACCINE ADVERSE REACTIONS	FREQUENCY CATEGORY
• Injection site reaction	Very common
• Parotid swelling	Common
• Aseptic meningitis	Very common

ROTAVIRUS VACCINES SUMMARY	
VACCINE ADVERSE REACTIONS	FREQUENCY CATEGORY
• Intussusception	Very rare

DTP VACCINES SUMMARY	
VACCINE ADVERSE REACTIONS	FREQUENCY CATEGORY
Whole cell Pertussis vaccines	
• Fever 37.8°C - 38.9°C	Very common
• Injection site Redness	Very common
• Swelling	Very common
• Pain (Severe-Moderate)	Very common
• Fussiness (Severe-Moderate)	Very common
• Drowsiness	Very common
• Anorexia	Very common
• Vomiting	Common
• Persistent screaming	Uncommon to Rare
• Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE)	Very rare
• Seizures	Very rare
• Encephalopathy	Very rare
• Anaphylaxis	
A cellullar Pertussis vaccines	
• Fever 37.8°C - 38.9°C	Common
• Injection site Redness	Common to Very common
• Injectionsite swelling	Common to Very common
• Pain (Severe-Moderate)	Uncommon to Common
• Fussiness (Severe-Moderate)	Common to Very common
• Drowsiness	Very Common
• Anorexia	Very Common
• Vomiting	Very Common
• Persistent screaming	Uncommon
• HHE	Rare
• Seizures	Very rare

HIB VACCINES SUMMARY	
VACCINE ADVERSE REACTIONS	FREQUENCY CATEGORY
• Fever	Common
• Injection site reaction	Very common

© WHO Regional Office for Europe 2015

Table 1 – continued

TETANUS VACCINES SUMMARY	
VACCINE ADVERSE REACTIONS	FREQUENCY CATEGORY
• Brachial neuritis	Very rare
• Anaphylaxis	Very rare

HEPATITIS B VACCINES SUMMARY	
VACCINE ADVERSE REACTIONS	FREQUENCY CATEGORY
• Fever	Common
• Headache	Common
• Injection site pain	Common to Very common
• Injection site redness	Common
• Injection site swelling	Common
• Anaphylaxis	Very rare

HUMAN PAPILOMA VACCINES (HPV) SUMMARY	
VACCINE ADVERSE REACTIONS	FREQUENCY CATEGORY
Bivalent HPV Vaccine	
• Fever	Common
• Headache	Very common
• Injection site pain	Very common
• Redness	Very common
• Swelling	Very common
• Rash	Uncommon
• Arthralgia	Very common
• Myalgia	Very common
• Fatigue	Very common
• Gastrointestinal disorders	Very common
Quadrivalent HPV Vaccine	
• Fever 37.8°C - 38.9°C	Very Common
• Injection site Redness	Common
• Injectionsite swelling	Common
• Pain (Severe-Moderate)	Common
• Fussiness (Severe-Moderate)	Common
• Drowsiness	Common
• Anorexia	Common
• Vomiting	Common
• Persistent screaming	Common
• HHE	Very common
• Seizures	Very rare

POLIO VACCINES SUMMARY	
VACCINE ADVERSE REACTIONS	FREQUENCY CATEGORY
Whole cell Pertussis vaccines	
• Vaccine – associated paralytic paralysis (VAPP) – Recipient VAPP – Total VAPP	 Very Rare Very Rare
Inactivated Polio Vaccine (IPV)	
• Injection site erythema	Uncommon to Common
• Injection site induration	Common to Very common
• Injection site tenderness	Very Common

PNEUMOCOCCAL VACCINES SUMMARY	
VACCINE ADVERSE REACTIONS	FREQUENCY CATEGORY
Unconjugated vaccine (PPSV)	
• Fever > 39°C	Uncommon
• Injection site reaction	Very common
Conjugated vaccine (PCV)	
• Fever > 39°C	Uncommon
• Injection site reaction	Very common

VARICELLA VACCINES SUMMARY	
VACCINE ADVERSE REACTIONS	FREQUENCY CATEGORY
• Febrile seizures	Rare
• Fever > 39°C	Very Common
• Injection site reaction	Common to Very Common
• Site rash (local/generalized	Common

YELLOW FEVER VACCINES SUMMARY	
VACCINE ADVERSE REACTIONS	FREQUENCY CATEGORY
• Vaccine-associated viscerotropic disease	Very rare

KEY		
Very common	> 1/10	> 10%
Common	> 1/100 and < 1/10	> 1% and < 10%
Uncommon	> 1/1000 and < 1/100	> 0.1% and < 1%
Rare	> 1/10 000 and < 1/1000	> 0.01% and < 0.1%
Very rare	< 1/10 000	< 0.01%

Source: WHO Global Manual on Adverse Events Following Immunization, 2014.

© WHO Regional Office for Europe 2015

Sempre dalla stessa pubblicazione riportiamo una tabella relativa alla frequenza di eventi avversi severi da vaccino anti morbillo confrontati con la frequenza delle complicanze gravi della malattia

Table 2: Serious health risks following infection vs following vaccination

	MEASLES INFECTION (A)	MEASLES VACCINE (B)
Death	0.1 – 1/1000 (up to 5 – 15%)	0
Post-infectious encephalomyelitis (inflammation of the brain and spinal cord)	0.5/1000	1/100 000–million
Subacute sclerosing panencephalitis (chronic brain inflammation)	1/100 000	0
Pneumonia	1 – 6%	0
Otitis (middle ear infection)	7 – 9%	0
Diarrhoea	6%	0
Anaphylaxis (serious allergic reaction)	0	1/100 000–million
Thrombocytopenia (deficiency of platelets in the blood)	Not properly quantified (c)	1/30 000 (d)

a. Risks after natural measles are calculated in terms of events per number of cases.
b. Risks after vaccination are calculated in terms of events per number of doses.
c. Although there have been several reports of thrombocytopenia occuring after measles including bleeding, the risk has not been property quantified.
d. This risk has been reported after measles – mumps – rubella (MMR) vaccination and cannot be only attributed to the measles component.
Source: WHO Vaccine Safety Basics Learning Manual, 2013, adopted from P. Duclos, BJ Ward. Measles Vaccines, A Review of Adverse Events, Drug Safety 1998; Dec 19 (6): 435-454.

Nelle pagine seguenti riportiamo dai CDC la tavola dei quadri patologici riferibili ad eventi avversi successivi a vaccinazione (www.vaers.hhs.gov/docs/VAERS_Table_of_Reportable_Events_Following_Vaccination.pdf).

VAERS Table of Reportable Events Following Vaccination*	
Vaccine/Toxoid	**Event and interval** from vaccination**
Tetanus in any combination; DTaP, DTP, DTP-Hib, DT, Td, TT, Tdap, DTaP-IPV, DTaP-IPV/Hib, DTaP-HepB-IPV	A. Anaphylaxis or anaphylactic shock (7 days) B. Brachial neuritis (28 days) C. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (7 days) D. Vasovagal syncope (7 days) E. Any acute complications or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) F. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Pertussis in any combination; DTaP, DTP, DTP-Hib, Tdap, DTaP-IPV, DTaP-IPV/Hib, DTaP-HepB-IPV	A. Anaphylaxis or anaphylactic shock (7 days) B. Encephalopathy or encephalitis (7 days) C. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (7 days) D. Vasovagal syncope (7 days) E. Any acute complications or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) F. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Measles, mumps and rubella in any combination; MMR, MMRV, MM	A. Anaphylaxis or anaphylactic shock (7 days) B. Encephalopathy or encephalitis (15 days) C. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (7 days) D. Vasovagal syncope (7 days) E. Any acute complications or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) F. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Rubella in any combination; MMR, MMRV	A. Chronic arthritis (42 days) B. Any acute complications or sequelae (including death) of above event (interval - not applicable) C. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Measles in any combination; MMR, MMRV, MM	A. Thrombocytopenic purpura (7-30 days) B. Vaccine-strain measles viral infection in an immunodeficient recipient ○ Vaccine-strain virus identified (interval - not applicable) ○ If strain determination is not done or if laboratory testing is inconclusive (12 months) C. Any acute complications or sequelae (including

VAERS Table of Reportable Events Following Vaccination*	
Vaccine/Toxoid	**Event and interval** from vaccination**
	death) of above events (interval - not applicable) D. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Oral Polio (OPV)	A. Paralytic polio ○ in a non-immunodeficient recipient (30 days) ○ in an immunodeficient recipient (6 months) ○ in a vaccine-associated community case (interval - not applicable) B. Vaccine-strain polio viral infection ○ in a non-immunodeficient recipient (30 days) ○ in an immunodeficient recipient (6 months) ○ in a vaccine-associated community case (interval - not applicable) C. Any acute complication or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) D. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Inactivated Polio in any combination-IPV, DTaP-IPV, DTaP-IPV/Hib, DTaP-HepB-IPV	A. Anaphylaxis or anaphylactic shock (7 days) B. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (7 days) C. Vasovagal syncope (7 days) D. Any acute complication or sequelae (including death) of the above event (interval - not applicable) E. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Hepatitis B in any combination- HepB, HepA-HepB, DTaP-HepB-IPV, Hib-HepB	A. Anaphylaxis or anaphylactic shock (7 days) B. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (7 days) C. Vasovagal syncope (7 days) D. Any acute complications or sequelae (including death) of the above event (interval - not applicable) E. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Haemophilus influenzae type b in any combination (conjugate)- Hib, Hib-HepB, DTaP-IPV/Hib, Hib-MenCY	A. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (7 days) B. Vasovagal syncope (7 days) C. Any acute complication or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) D. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine

VAERS Table of Reportable Events Following Vaccination*	
Vaccine/Toxoid	**Event and interval** from vaccination**
	(interval - see package insert)
Varicella in any combination- VAR, MMRV	A. Anaphylaxis or anaphylactic shock (7 days) B. Disseminated varicella vaccine-strain viral disease. o Vaccine-strain virus identified (time interval unlimited) o If strain determination is not done or if laboratory testing is inconclusive (42 days) C. Varicella vaccine-strain viral reactivation (time interval unlimited) D. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (7 days) E. Vasovagal syncope (7 days) F. Any acute complication or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) G. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Rotavirus (monovalent or pentavalent) RV1, RV5	A. Intussusception (21 days) B. Any acute complication or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) C. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Pneumococcal conjugate(7-valent or 13-valent) PCV7, PCV13	A. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (7 days) B. Vasovagal syncope (7 days) C. Any acute complication or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) D. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Hepatitis A in any combination- HepA, HepA-HepB	A. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (7 days) B. Vasovagal syncope (7 days) C. Any acute complication or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) D. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Seasonal influenza--trivalent inactivated influenza, quadrivalent inactivated influenza, live attenuated	A. Anaphylaxis or anaphylactic shock (7 days) B. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (7 days) C. Vasovagal syncope (7 days)

VAERS Table of Reportable Events Following Vaccination*	
Vaccine/Toxoid	**Event and interval** from vaccination**
influenza-IIV, IIV3, IIV4, RIV3, ccIIV3, LAIV4	D. Guillain-Barré Syndrome (42 days) E. Any acute complication or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) F. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Meningococcal - MCV4, MPSV4, Hib-MenCY, MenACWY, MenB	A. Anaphylaxis or anaphylactic shock (7 days) B. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration. (7 days) C. Vasovagal syncope (7 days) D. Any acute complication or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) E. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Human Papillomavirus (Quadrivalent, Bivalent, or 9 valent) - 9vHPV, 4vHPV, 2vHPV	A. Anaphylaxis or anaphylactic shock (7days) B. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (7 days) C. Vasovagal syncope (7 days) D. Any acute complication or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) E. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Any new vaccine recommended by the Centers for Disease Control and Prevention for routine administration to children	A. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (7 days) B. Vasovagal syncope (7 days) C. Any acute complication or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) D. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)

* Effective date: March 21, 2017. The Reportable Events Table (RET) reflects what is reportable by law (42 USC 300aa-25) to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) including conditions found in the manufacturer package insert. In addition, healthcare professionals are encouraged to report any clinically significant or unexpected events (even if not certain the vaccine caused the event) for any vaccine, whether or not it is listed on the RET. Manufacturers are also required by regulation (21CFR 600.80) to report to the VAERS program all adverse events made known to them for any vaccine.

Note that the RET differs from the Vaccine Injury Table (VIT) regarding timeframes of adverse events. Timeframes listed on the RET reflect what is required for reporting, but not what is required for compensation. To view timeframes for compensation, please see the VIT at

VAERS Table of Reportable Events Following Vaccination*	
Vaccine/Toxoid	**Event and interval** from vaccination**

https://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/vaccineinjurytable.pdf

**Represents the onset interval between vaccination and the adverse event.

For a detailed explanation of terms, see the Vaccine Injury Table at

https://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/vaccineinjurytable.pdf

Il documento "Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione" (124) riporta le seguenti condizioni patologiche come eventi avversi riferibili o non riferibili a vaccinazione:

Eventi correlabili:
1. ALTE con tale sigla la Società Italiana di Pediatria indica, in un bambino al di sotto di un anno di età "un episodio che spaventa l'osservatore ed è caratterizzato dalla variabile associazione di: apnea (centrale od occasionalmente ostruttiva), variazione del colorito cutaneo (cianosi, pallore o eritrosi), marcata alterazione del tono muscolare (ipo o ipertono), apparente soffocamento. In alcuni casi l'osservatore teme che il bambino sia in pericolo imminente di vita o sia morto" (http://sip.it/wp-content/uploads/2011/06/lineeguidaALTE-corretto-1-3.pdf)
2. ADEM, Demielinizzazione, Encefalopatia, Encefalite (Acute Disseminated Encephalomyelitis)
3. Anafilassi
4. Anemia emolitica
5. Atassia
6. Cellulite
7. Convulsioni febbrili e non febbrili
8. Fallimento vaccinale
9. Sindrome di Guillain Barré
10. Intussuscezione
11. Iperpiressia
12. Ipotonia-iporesponsività
13. Malattia viscerotropica
14. Neurite brachiale
15. Neurite ottica
16. Paralisi di Bell
17. Trombocitopenia
18. Vasculite

Eventi segnalati ma non correlabili ai vaccini:
1. Autismo
2. SIDS (Sudden Infant Death Syndrome – sindrome della morte improvvisa del lattante)

A seguire riportiamo la tabella riassuntiva di tutti gli eventi, proposta dal documento AIFA, evidenziando come rispetto al dato di frequenza degli eventi avversi il documento AIFA riporti come il dato sia <<derivato dalla letteratura scientifica e con particolare riferimento ai dati nazionali ove possibile, altrimenti a quelli internazionali; se non diversamente riportato il dato epidemiologico è riferito alla popolazione generale o a specifici gruppi e non esclusivamente ai soggetti vaccinati>>.
In merito, poi, al "fallimento vaccinale" il documento sottolinea la necessità di distinguere il fallimento vaccinale confermato dal fallimento vaccinale sospetto.

È necessario anche segnalare come sulla base dell'analisi del database VigiBase (database dell'OMS che costituisce il più ampio sistema di registrazione di sospette reazioni avverse a farmaci, contenente oltre 16 milioni di report inviati da tutti i Paesi membri del WHO Programme for International Drug Monitoring), l'Italia risulta essere il paese con il tasso più alto di segnalazioni ben documentate (65%) (125).

Tabella riassuntiva di tutti gli eventi

Evento avverso	Intervallo temporale	Frequenza
Adem, Demielinizzazione, Encefalite, Encefalopatia	0-90 giorni	ADEM 0.8/100000 /anno
Alte	Non disponibile	0,58 e 2,46 casi/1000 bambini nati vivi/anno
Anafilassi	0-4 ore	0.65/1 milione di dosi*
Anemia Emolitica	2-116 giorni	0,6 – 3 casi/anno/100.000 ab
Atassia	1-43 giorni	0,75/100.000 ab (<15 anni)/anno
Cellulite	2-7 giorni	Non disponibile
Convulsioni febbrili/non febbrili	afebbrili 3-30 giorni(DTP) febbrili 5-15 giorni (MPR) 6-12 giorni (MPRV)	Febbrili 2.5% popolazione pediatrica di età (6-60 mesi di età)
Fallimento vaccinale	2-6 settimane	Fare riferimento al testo
GBS	Antinfluenzali 1-42 giorni	1.1-1.8/100.000/anno 1.7-3.3/100.000 (> 50 anni) anno
Intussuscezione	7 giorni	0,75 a 1,00 per 1000 bambini in Pronto Soccorso
Iperpiressia	vaccini attenuati 72 ore vaccini vivi 5-14 giorni	Non disponibile
Ipotonia-iporesponsività	0-48 ore	Vaccino pertossico cellule intere 21-71/100.000 dosi* Vaccino pertossico acellulare 7-36/100.000 dosi*
Malattia viscerotropica	0-8 giorni	0,3-0,4 /100.000 dosi* 1,4-1,8/100.000 dosi (> 60 aa) *
Neurite brachiale	2-28 giorni	2-3 /100.000/anno
Neurite ottica	4-12 settimane pz pediatrici	1-6,4 per 100.000 persone/anno adulto 0,09-1,8 su 100.000/anno pz pediatrico
Paralisi di Bell	3 mesi	20-42/100.000/anno
Trombocitopenia	1-83 giorni (secondo BC)	0,18/milione di dosi*
Vasculite	Entro 10 giorni nel 46%	53.3/100.000/anno

*** dato per 100.000 o milione di dosi. Nella maggior parte degli altri eventi avversi viene riportato il dato di incidenza generale della patologia/anno/100000 individui.**

Canale Verde è il Centro Regionale di Riferimento di Consulenza Pre-vaccinale e Sorveglianza degli eventi avversi a vaccinazione della Regione Veneto. Il Centro svolge diverse attività e funzioni relativamente al tema delle vaccinazioni. Offre consulenza specialistica sull'ammissibilità alla vaccinazione di persone con

particolari problemi di salute, consulenza specialistica pre-vaccinale e post-vaccinale in caso di reazioni avverse, raccoglie ed analizza ogni anno le segnalazioni di sospette reazioni avverse alle vaccinazioni e monitora gli esiti.

Nella "XX RELAZIONE SULL'ATTIVITA' DEL "CANALE VERDE" DATI RELATIVI AL 2016" del 30 giugno 2017 (126) gli Autori riportano come <<*Le segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini somministrati nella regione Veneto nel corso dell'anno 2016 ed inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) entro il 31/03/17 sono state 1154, con un tasso pari a 7/10.000 dosi di vaccino somministrate. La maggiore frequenza di segnalazioni di eventi avversi a vaccini (EAV) nel 2016 riguarda anti-meningococco B (43%), esavalente co-somministrato con anti-pneumococco 13valente (9,4%), MPR co-somministrato con varicella (8,9%) ed MPRV (6,3%). Sono più spesso implicati la prima dose di vaccino (61,4% dei casi), la fascia d'età inferiore ai 12 mesi (46,4% dei casi) e l'intervallo d'insorgenza dell'evento avverso entro le 24 ore dalla somministrazione (72,7% dei casi). L'evento avverso più segnalato rimane la febbre (41,3% delle segnalazioni), seguita dalle reazioni nella sede di iniezione (20,6%). Il 97% delle segnalazioni è stato ritenuto correlabile causalmente, pur con diversi gradi di probabilità (19,4% attribuibili, 73,3% probabili, 4,2% possibili). Nel 2016 le manifestazioni gravi correlabili causalmente a vaccini sono state 46, pari al 4% delle segnalazioni (tasso 0,28/10.000 dosi somministrate), le più numerose riferibili alla somministrazione di MPRV (26,1%). Il 72% degli eventi gravi è rappresentato dalle convulsioni febbrili, nei rimanenti casi si sono verificate altre manifestazioni sistemiche, tutte guarite senza esiti*>>. Il documento esaminando i dati raccolti dall'anno di inizio dell'attività del Centro evidenzia come <<*Il riepilogo dei dati complessivi delle segnalazioni evidenzia che dal 1993 al 2016, su 33.637.415 dosi di vaccini somministrate nella regione Veneto, sono state inviate 18.780 schede di sospette reazioni avverse a vaccini (in media 5,58/10.000 dosi). Durante tutto questo lungo periodo le segnalazioni gravi risultate correlabili causalmente a vaccini sono state 585, con 81 reazioni locali e 504 eventi sistemici. Il tasso medio annuo di segnalazione di eventi gravi correlabili risulta pertanto pari a 1 caso ogni 58.824 dosi somministrate (0,17/10.000). Tali eventi avversi sono nella maggior parte dei casi guariti completamente. I pazienti che hanno presentato sequele a distanza sono stati in totale 18, ovvero 1 caso su quasi 1,9 milioni di dosi somministrate. Non sono stati segnalati decessi causalmente correlabili nei 23 anni di osservazione, a conferma della sicurezza dei vaccini e delle procedure di vaccinazione in questa regione*>>.

La relazione evidenzia come l'evento avverso prevalente per frequenza di segnalazioni sia la febbre (41,3% delle segnalazioni (febbre con TC<39,5°C 21,3%; febbre con TC≥39,5°C 20%), seguito dalle reazioni nella sede di inoculo (20,6%), in molti casi queste reazioni locali si accompagnano a sintomi sistemici. L'analisi del grado di causalità è stata condotta secondo i criteri dell'OMS (2000) e sulla base della maggiore o minore forza della probabilità di correlazione gli eventi sono classificati in 6 categorie: attribuibile, probabile, possibile, non attribuibile, non classificabile se l'evento non è inquadrabile in nessuna delle precedenti categorie e improbabile qualora gli eventi la relazione temporale tra comparsa dell'evento e somministrazione del vaccino sia tale da rendere il nesso causale improbabile e patologie o terapie in corso potrebbero spiegare l'evento stesso.

Inoltre, è stata utilizzata la recente classificazione di causalità dell'OMS (2013), adottata anche dall' AIFA, che prevede la classificazione delle schede di segnalazione in 4 classi: correlabile, non correlabile, inclassificabile o con nesso causale indeterminato.

Dal punto di vista clinico gli eventi segnalati sono classificati come lievi, se di moderata entità, rilevanti, se clinicamente significativi ma a risoluzione spontanea o con terapia entro poche ore o qualche giorno, gravi qualora si tratti di manifestazioni cliniche che richiedono trattamento medico prolungato e/o ricovero in ambiente ospedaliero, patologie con interessamento neurologico, esiti con postumi permanenti, anomalie congenite, patologie neonatali e i casi con pericolo di vita o esito infausto.

La relazione riporta come nel 2016 il 97% delle segnalazioni sia stato ritenuto correlabile causalmente con una o più vaccinazioni, anche se con grado di forza della probabilità variabile (attribuibile per il 19,4% delle segnalazioni, probabile per il 73,3% e possibile per il 4,2%). Gli eventi avversi classificati come correlabili e gravi sono stati il al 4% delle segnalazioni totali.

Riportiamo nelle pagine successive alcune delle tabelle presentate nella 20° Relazione del Canale Verde.

Tabella 3: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per tipo di vaccino considerato singolarmente

Vaccino	N.	% su vaccini (1468)	% su schede (1154)	Dosi somministrate §
MenB	509	34,7	44,1	147.279
Esavalente	191	13,0	16,6	107.130
PCV13	175	11,9	15,2	141.483
MPR	140	9,5	12,1	31.740
V	120	8,2	10,4	33.923
Men4con	82	5,6	7,1	66.906
MPRV	82	5,6	7,1	53.805
TdaP-IPV *	35	2,4	3,0	75.529
HPV	26	1,8	2,3	73.541
INF °	24	1,6	2,1	771.083
PV23	21	1,4	1,8	1.687
dT	15	1,0	1,3	29.654
TT	12	0,8	1,0	32.028
DTaP-IPV ^	4	0,3	0,3	7.820
TBE	4	0,3	0,3	6.130
YF	4	0,3	0,3	3.633
Rotavirus	4	0,3	0,3	6.440
HAV	4	0,3	0,3	23.377
HBV	3	0,2	0,3	11.371
TdaP	2	0,1	0,2	13.575
HIB-DTaP-IPV	2	0,1	0,2	620
Men-C	2	0,1	0,2	328
Rabbia	2	0,1	0,2	718
DTaP	1	0,1	0,1	679
HAV-HBV	1	0,1	0,1	1.139
Zoster	1	0,1	0,1	125
Tifo orale	1	0,1	0,1	2.989
HiB	1	0,1	0,1	1.103
Totale	**1468**	**100,0**	**-**	**1.655.354**

§ Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione il 29/5/2017 ° Dosi riferite alla campagna vaccinale 2016-17; specialità Agrippal S1 (2), Fluad (1), Fluarix (3), Fluarix Tetra (6), Influvac S (10), Intanza (2)

* specialità Polioboostrix®
^ specialità Tetravac®

- Dosi MPR+V co-somministrati: 18.761; 1° dose: 18.483, tasso eventi segnalati (1° dose) = 55,7/10.000
- Dosi esavalente+PCV13 co-somministrati: 71.098; tasso eventi segnalati = 15,3/10.000
- Dosi esavalente+Men4con co-somministrati: 33.592, tasso eventi segnalati = 15,8/10.000
- Tasso eventi segnalati da vaccino MenB: per somministrazione singola, tasso = 33,7/10.000; in somministrazione singola o co-somministrazione, tasso = 34,6/10.000

Figura 1: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per classe di età e sesso

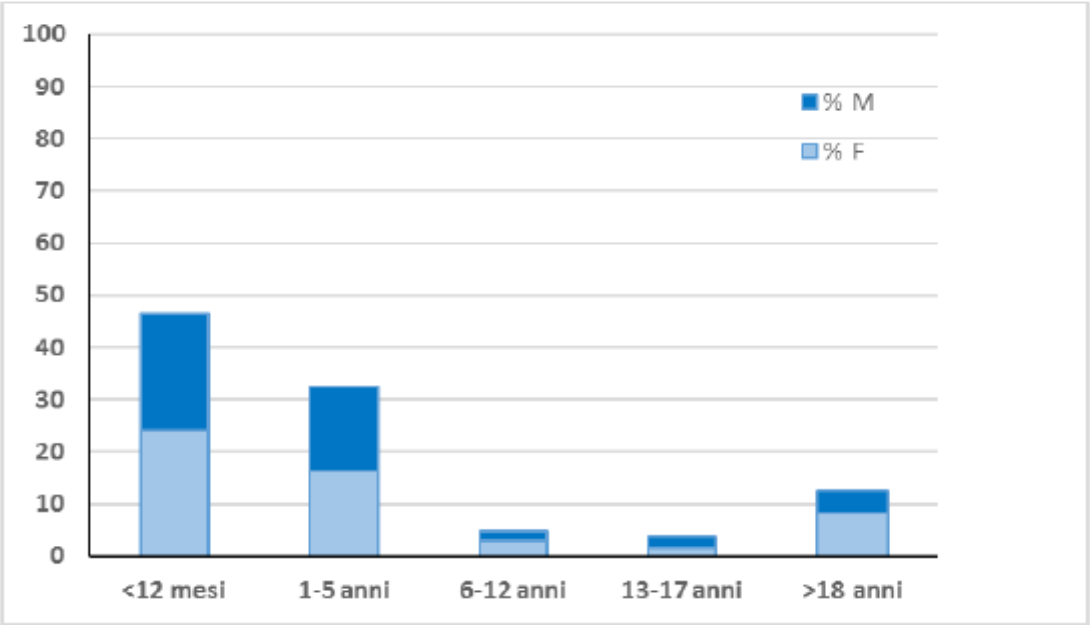


Figura 3: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per intervallo temporale

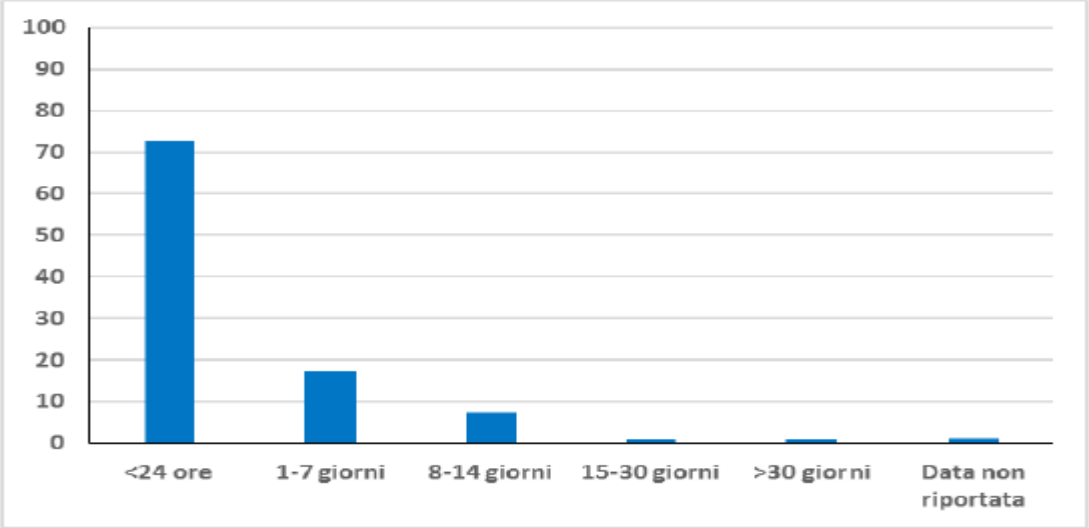


Tabella 4: Tipologia e frequenza di tutti gli eventi riportati in 1154 segnalazioni *

Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	%
Reazione in sede di iniezione **	392	20,6	Nausea	8	0,4	Cute secca	2	0,1
Febbre (TC<39,5°C)	404	21,3	Dolore addominale	7	0,4	Discinesia	2	0,1
Febbre (TC≥39,5°C)	381	20,0	Esantema vescicolare	7	0,4	Disfagia	2	0,1
Irrequietezza	59	3,1	Vertigine	6	0,3	Dispnea	2	0,1
Eruzione cutanea	52	2,7	Episodio ipotonico-iporesponsivo	6	0,3	Disturbo del sonno	2	0,1
Orticaria	47	2,6	Parestesia	6	0,3	Dolore al collo	2	0,1
Convulsione febbrile	36	1,9	Tosse	6	0,3	Dolore orofaringeo	2	0,1
Vomito	36	1,9	Perdita di coscienza	5	0,3	Dolore toracico	2	0,1
Pianto	33	1,7	Crisi convulsiva	5	0,3	Fotofobia	2	0,1
Cefalea	31	1,6	Dolore agli arti	5	0,3	Parotite	2	0,1
Prurito	29	1,5	Atassia	4	0,2	Ipertensione	2	0,1
Astenia	27	1,4	Brividi	4	0,2	Otite media	2	0,1
Diarrea	18	0,9	Tremore	4	0,2	Paralisi dello sguardo	2	0,1
Malessere	18	0,9	Alterazione dell'andatura	3	0,2	Parestesia orale	2	0,1
Mialgia	16	0,8	Anestesia	3	0,2	Peso diminuito	2	0,1
Lipotimia/sincope	22	1,2	Contrazione muscolare	3	0,2	Porpora	2	0,1
Artralgia	17	0,9	Disturbo dell'equilibrio	3	0,2	Rinite	2	0,1
Sonnolenza	15	0,8	Faringite	3	0,2	Stanchezza	2	0,1
Appetito ridotto	10	0,5	Dermatite atopica	2	0,1	Stato confusionale	2	0,1
Ipotonia	10	0,5	Alterazione dell"attenzione	2	0,1	Tumefazione del viso	2	0,1
Linfoadenopatia	9	0,5	Blefarospasmo	2	0,1	Vasculite	2	0,1
Pallore	9	0,5	Cellulite	2	0,1	Clonie	1	0,1
Iporeattività	9	0,5	Cianosi	2	0,1	Compromissione della visione	1	0,1
Esantema morbilliforme	9	0,5	Congiuntivite	2	0,1	Convulsione	1	0,1

Tabella 4: continua

Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	%
Cute calda	1	0,1	Sensazione di bruciore della cute	1	0,1	Infezione auricolare	1	0,1
Rigurgito	1	0,1	Sensazione di caldo	1	0,1	Infezione virale	1	0,1
Dermatite bollosa	1	0,1	Sindrome di Stevens - Johnson	1	0,1	Influenza	1	0,1
Disturbo del linguaggio	1	0,1	Sopore	1	0,1	Invaginazione	1	0,1
Disturbo del movimento oculare	1	0,1	Spasmi muscolari	1	0,1	Iperemia congiuntivale	1	0,1
Ecchimosi	1	0,1	Spasmo respiratorio	1	0,1	Iperemia della membrana timpanica	1	0,1
Edema del pene	1	0,1	Stipsi	1	0,1	Iperidrosi	1	0,1
Edema delle labbra	1	0,1	Stomatite	1	0,1	Ipersensibilità di tipo I	1	0,1
Ematuria	1	0,1	Tachicardia	1	0,1	Ipertono	1	0,1
Encefalite	1	0,1	Tic	1	0,1	Ipoestesia orale	1	0,1
Epilessia	1	0,1	Piastrinopenia	1	0,1	Ipotensione	1	0,1
Erisipela	1	0,1	Tumefazione degli occhi	1	0,1	Malattia di Kawasaki	1	0,1
Eritema della faringe	1	0,1	Vampata di calore	1	0,1	Neutropenia autoimmune	1	0,1
Esantema roseoliforme	1	0,1	Afonia	1	0,1	Palpitazioni	1	0,1
Esfoliazione della cute	1	0,1	Amnesia	1	0,1	Reazione anafilattica	1	0,1
Farmaco i nefficace	1	0,1	Angioedema	1	0,1	Rigidità muscolare	1	0,1
Herpes orale	1	0,1	Ansia	1	0,1	Rigidità muscoloscheletrica	1	0,1
Incontinenza urinaria	1	0,1	Artrite	1	0,1	Infiammazione delle alte vie respiratorie	1	0,1
Bronchite	1	0,1	Asma	1	0,1	Bruxismo	1	0,1
						Totale	**1904**	**100**

* eventi totali correlabili e non correlabili
** dolore, edema, rossore, nodulo, vescicole in sede di iniezione.

Tabella 5: Distribuzione degli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC) °

Gruppo	N. per singoli eventi	% per singoli eventi	N. per singole schede	% per singole schede
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	1182	61,9	965	60,1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	230	12,0	201	12,5
Patologie del sistema nervoso	174	9,1	145	9,0
Patologie gastrointestinali	81	4,2	67	4,2
Disturbi psichiatrici	68	3,6	64	4,0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	46	2,4	41	2,6
Patologie vascolari	36	1,9	36	2,2
Infezioni ed infestazioni	27	1,4	24	1,5
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	13	0,7	13	0,8
Patologie del sistema emolinfopoietico	12	0,6	12	0,7
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	10	0,5	10	0,6
Patologie dell'occhio	10	0,5	7	0,4
Patologie dell'orecchio e del labirinto	5	0,3	5	0,3
Disturbi del sistema immunitario	5	0,3	5	0,3
Patologie cardiache	4	0,2	4	0,2
Esami diagnostici	2	0,1	2	0,1
Patologie renali e urinarie	2	0,1	2	0,1
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1	0,1	1	0,1
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1	0,1	1	0,1
Totale	**1909**	**100,0**	**1605**	**100,0**

* Vedi Appendice A per esempi di evento avverso riferiti ad ogni gruppo.

Appendice A

Classe sistemico-organica (SOC) *	Tipologia di evento avverso (esempi)
Patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione	Dolore, Eritema, Gonfiore, Iperpiressia, Febbre
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Esantema, Eruzione cutanea
Infezioni ed infestazioni	Rinite, Congiuntivite, Otite
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, Cefalea, Sincope, Convulsione,
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, Faringite
Disturbi psichiatrici	Irritabilità, Disturbo del sonno, Spasmo affettivo
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Vomito, Nausea, Parotite
Patologie dell'occhio	Congiuntivite, Diplopia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo	Artralgia, Mialgia
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia, Piastrinopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia
Patologie vascolari	Rossore, Ematoma, Ipo/Ipertensione, Vasculite
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otalgia, Vertigine
Patologie cardiache	Cianosi
Patologie renali e urinarie	Disuria
Esami diagnostici	Piastrinopenia
Patologie di apparato riproduttivo e mammella	Edema penieno
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Via errata di somministrazione del farmaco

* secondo la terminologia MedDRA (versione 18.0)

Il documento della Regione Emilia Romagna "Coperture vaccinali nell'infanzia e nell'adolescenza Anno 2015" (127) trattando degli eventi avversi ai vaccini evidenzia come questi si presentino stabili nel tempo senza mostrare alcun segnale di incremento né di allarme per casi particolari e come il numero di eventi avversi conseguenti alle vaccinazioni risultino nettamente inferiori a quelli registrati per i farmaci. Il documento sintetizza i dati relativi agli eventi avversi segnalati nel corso del 2015 riportando che <<*Nel 2015 in Emilia-Romagna sono state somministrate, nell'età 0-17 anni, 512.480 vaccinazioni; gli eventi avversi segnalati sono stati 227 che corrispondono a un tasso di 4,4 ogni 10.000 dosi somministrate, valori di assoluta tranquillità e che mostrano l'attenzione degli operatori nella sorveglianza. Tali dati risultano in calo rispetto all'anno precedente (292 segnalazioni nel 2014 pari a un tasso 5,7 ogni 10.000 dosi somministrate). Si sottolinea che i numeri riportati si riferiscono a tutti gli eventi avversi segnalati, anche quelli per i quali non è stabilito il nesso di causalità ma dove la coincidenza è solo temporale. Pertanto, si tratta di valori sicuramente sovrastimati. Dei 227 eventi avversi segnalati nel 2015, 33 sono stati definiti "gravi" dal segnalatore, pari a un tasso di 0,6 ogni 10.000 dosi somministrate. Per la maggior parte dei casi non gravi si tratta di reazioni locali semplici, di febbri inferiori a 39,5° e di reazioni da ipersensibilità cutanea. Si conferma che i vaccini con il più alto tasso di segnalazione di eventi avversi sono l'esavalente, l'antipneumococco coniugato 13 valente (eseguiti nel primo anno di vita), il vaccino tetravalente DTPaIPV (eseguito a 6-7 anni); segue con livelli più bassi il vaccino MPR. Le reazioni definite "gravi" sono rappresentate da febbri elevate (>39,5°), da convulsioni febbrili, reazioni di ipotonia/iporesponsività o viceversa pianto/irritabilità, che si possono presentare nei bambini nel primo anno di vita. Negli adolescenti viceversa è più frequentemente segnalata la cefalea. Sono comunque tutti eventi che si sono risolti in tempi brevi senza lasciare alcuna conseguenza*>>.

6.4 Due casi particolari

Riteniamo utile riportare, a scopo esemplificativo delle difficoltà di valutazione ma anche del continuo monitoraggio in atto sui possibili eventi avversi da vaccino, due rare patologie tuttora in studio come possibili eventi avversi da vaccino.

6.1.1 Neurite Brachiale

La Neurite brachiale, anche conosciuta come Sindrome di Parsonage-Turner o Amiotrofia Nevralgica, è una patologia specifica del Sistema Nervoso Periferico (SNP), caratterizzata da insorgenza acuta di dolore molto intenso e scarsamente responsivo ai farmaci, da deficit motori e sensitivi focali agli arti superiori e da un lento recupero che può necessitare da qualche mese ad anni. Ogni parte del plesso brachiale può essere coinvolto, con qualsiasi combinazione di danno motorio e sensitivo. Casi di neurite brachiale post-vaccinica, sono stati descritti a seguito di vaccinazione con anti HPV, pertosse, rosolia, difterite, HBV e influenza.
Ad oggi una possibile correlazione causale tra vaccinazione antinfluenzale (ma anche tra le altre vaccinazioni prima riportate) e comparsa di neurite brachiale è ipotizzata da pochi studi, nella maggior parte dei casi si tratta solo di case reports e sconosciuta è la possibile incidenza di questo sospetto evento avverso. Attualmente si ritiene che non vi sia una sufficiente evidenza per accettare o rifiutare un'associazione causale (124, 116, 128).

6.1.2 Narcolessia

Disturbo cronico caratterizzato da eccessiva sonnolenza durante il giorno, spesso associata a cataplessia cioè ad una transitoria perdita del tono muscolare, scatenata da un forte stimolo emotivo.
Un eccesso di casi di narcolessia è stato segnalato in alcuni paesi, in particolare del nord Europa, nel corso della campagna antinfluenzale 2009/2010, riferito al vaccino pandemico A(H1N1) adiuvato con AS03, vaccino non utilizzato in Italia.
Si è, però, registrato anche un incremento dei casi di narcolessia in soggetti non vaccinati ma infettati con il virus selvaggio A(H1N1), suggerendo così un possibile ruolo degli antigeni virali nello sviluppo della malattia.

Si è potuto stimare un uso di 31 milioni di dosi del vaccino europeo antinfluenzale pandemico A(H1N1) adiuvato con AS03 in oltre 47 Paesi.
Il vaccino canadese antinfluenzale pandemico A(H1N1) adiuvato con AS03 è stato impiegato in Canada con somministrazione di oltre 12 milioni di dosi. Nessuna associazione con casi di narcolessia è stata riportata in Canada a seguito dell'uso di questo vaccino prodotto con il protocollo di inattivazione e purificazione canadese. Questo ha portato a ritenere che l'adiuvante AS03 non possa essere di per sé responsabile dell'associazione con la narcolessia.
Nessuna associazione tra vaccino antinfluenzale e narcolessia è mai stata segnalata con il vaccino antinfluenzale pandemico A(H1N1) adiuvato con MF59®.
L'ipotesi che attualmente riscuote maggiori consensi nella spiegazione di questa possibile correlazione indica che alla sua base non vi sarebbe tanto l'adiuvante utilizzato quanto più probabilmente le modalità con le quali è stato preparato lo specifico componente antigenico del vaccino europeo pandemico A(H1N1) AS03 adiuvato.
A seguito di oltre 31 milioni di dosi di vaccino europeo pandemico A(H1N1) AS03 adiuvato somministrati in paesi europei, circa 800 dosi sono state seguite dalla segnalazione di comparsa di narcolessia.
Il rischio attribuibile al vaccino è stato stimato variare tra 1 caso su 16.000 dosi e 1 su 50.000 dosi, si tratterebbe quindi di un evento classificabile come molto raro (1 su >10.000 dosi).
Le attuali conclusioni in merito a questo possibile evento avverso sono: che il sistema di sorveglianza dei vaccini è risultato efficace nel rilevare un evento avverso molto raro in soggetti che hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale pandemico A(H1N1) AS03 adiuvato, preparato utilizzando il protocollo europeo di inattivazione/purificazione; la causa scatenante di queste evento non è chiara; l'associazione tra narcolessia e il virus selvaggio dell'influenza pandemica A(H1N1) suggerisce un ruolo degli antigeni virali nella genesi della malattia; al momento non vi è evidenza che il meccanismo possa consistere una reazione autoimmune verso le cellule ipotalamiche che producono ipocretina; nessuna associazione è stata segnalata con il vaccino antinfluenzale pandemico A(H1N1) adiuvato con AS03 preparato utilizzando il protocollo canadese di inattivazione/purificazione, suggerendo come l'adiuvante AS03 non abbia un ruolo in tale possibile evento avverso; nessuna associazione tra vaccino antinfluenzale e narcolessia è riportata con il vaccino antinfluenzale pandemico A(H1N1) adiuvato con MF59®; sono necessari ulteriori studi per cercare di chiarire questo possibile evento avverso molto raro che potrebbe essere classificato come evento avverso con rapporto di causalità inadeguato (129,130,131).

7. Alcuni dubbi da chiarire

7.1 I metalli nei vaccini

In una recente pubblicazione (132) è segnalato il ritrovamento di un'importante presenza di inquinanti nei vaccini, in particolare metalli pesanti, sotto forma di nanoparticelle.
Lo studio riporta come i vaccini esaminati sarebbero risultati inquinati da numerosi metalli: quali alluminio, cromo, ferro, litio, tungsteno.
Il limite per l'alluminio assunto con la dieta stabilito dall'OMS è 60 milligrammi al giorno.
Per l'EFSA (European Food Safety Authority) il limite di sicurezza per l'alluminio (Tolerable Weekly Intake) è di 1 mg/kg peso corporeo per settimana (Safety of aluminium from dietary intake Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC) – (Question Nos EFSA-Q-2006-168 and EFSA-Q-2008-254) Adopted on 22 May 2008).
L'assunzione a scopo terapeutico di antiacidi comporta l'assunzione di circa 1 grammo di alluminio al giorno (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products EMEA/MRL/393/98-FINAL April 1998).
Sempre l'Agenzia europea dei Farmaci come limite di sicurezza giornaliero per i metalli pesanti nei farmaci ha stabilito quello di 10 µg (10 microgrammi equivalgono a 10000 nanogrammi).
Sappiamo, poi, come le nanoparticelle siano ubiquitarie e sostanzialmente, salvo procedimenti molto particolari, ineliminabili: <<Con il termine "nanoparticelle" (NP) si identificano nanostrutture particolate, che possono avere varia forma, ma che hanno almeno una dimensione nella scala "nano", ossia inferiore a 100 nanometri (nm). Le NP possono assumere forma sferica oppure tubulare, filamentosa o essere di forma irregolare, possono essere formate da vari materiali, e possono esistere allo stato disperso o in forma fusa, aggregata e agglomerata. Caratteristica comune delle NP è quella, a causa delle loro dimensioni, di possedere proprietà e caratteristiche differenti da quelle della specie chimica parentale. Le NP hanno infatti superficie esposta molto maggiore a parità di massa rispetto allo stesso materiale in forma di macroparticella e questo aumenta in modo esponenziale la loro reattività chimica e biologica. Le NP possono avere origine naturale, ed essere prodotte ad esempio dai processi di combustione naturali (vulcani, incendi spontanei) oppure avere origine antropogenica (originano dal traffico veicolare in particolare dai motori diesel, inceneritori, industrie, riscaldamento domestico). Esistono poi NP artificiali, o ingegnerizzate, ossia appositamente prodotte dalle nanotecnologie a livello industriale per svolgere scopi tecnologici a vari livelli e in vari campi scientifici e industriali (con il termine "nanotecnologie" si intende lo sviluppo, la fabbricazione, la misurazione e lo studio di materiali e di sistemi di dimensioni dell'ordine dei nm)>> (133).
A questo proposito la Farmacopea Ufficiale edizione XI evidenzia i seguenti requisiti chimico fisici dell'acqua depurata (usata per le preparazioni farmacologiche): <<metalli pesanti <1 ppm; nitrati<0.2 ppm; alluminio <10 µg/litro; sostanze ossidabili = n. v. con 0.1 ml di potassio permanganato 0.02 m; cloruri = n. v. con 0.2 ml di argento nitrato 0.1 m; solfati = n. v. con 0.1 ml di bario cloruro 0.25 m; ammonio <0.2 ppm; calcio e magnesio = al di sotto del limite corrispondente a 0.5 ml di sodio edetato 0.01m>>.
Nello studio, pubblicato su una rivista senza impact factor e non indicizzata su PubMed (da non confondere, quindi, con la nota rivista Journal of Vaccines and Vaccination) non sono precisati metodiche dell'analisi, strumenti utilizzati, tipo di filtri e non sono analizzati campioni "bianchi" che potrebbero rilevare contaminazioni ambientali o per la normale presenza di questo tipo di nanoparticelle nei liquidi per soluzione o per un inquinamento del laboratorio e dei metodi seguiti. Infatti, come abbiamo visto dai dati della Farmacopea Ufficiale, se lo studio avesse analizzato anche "campioni bianchi" si sarebbe evidenziato come questi riscontri siano inevitabili e privi di rischi. Evidentemente nei vaccini ove l'alluminio è utilizzato, seppur in basse dosi, come adiuvante il quantitativo che si ritrova, dichiarato anche nelle schede informative, è superiore.
Uno studio pubblicato dall'ANSM, l'Agenzia francese per la sicurezza dei farmaci e dei prodotti per la sanità (134) evidenzia come nei vaccini esaminati siano presenti elementi inorganici e sui 37 elementi inorganici ricercati la quasi totalità erano a concentrazioni inferiori alla soglia di rilevazione e, pertanto, assenti o

presenti solo in tracce (concentrazioni non rilevabili). Per quegli elementi per i quali è stato possibile determinare le concentrazioni, queste sono risultate estremamente basse e molto al disotto dei limiti previsti dalle norme sulla qualità dei farmaci. Lo studio conclude affermando come <<*I metalli sono stati trovati nella quantità di tracce in tutti i farmaci iniettabili analizzati, compresa la soluzione fisiologica. La presenza di questi metalli in tracce, che non può essere identificata se non con metodi molto sensibili, rispecchia la realtà ambientale e non deve essere considerata come un rischio sanitario*>>.
Per i soli vaccini nei quali l'alluminio è utilizzato come adiuvante le concentrazioni di questo metallo si sono, ovviamente, rivelate maggiori, così come atteso.
Gel di alluminio o Sali di alluminio costituiscono un ingrediente di alcuni vaccini e sono utilizzati a partire dagli anni '30 del secolo scorso. I piccoli quantitativi di alluminio aggiunti ad alcuni vaccini servono ad aumentare la risposta immune dell'organismo agli antigeni contenuti nel vaccino. L'alluminio costituisce anche il metallo più diffuso in natura, presente, nell'aria, negli alimenti e nell'acqua.

Uno studio che ha analizzato i dati sulla possibile tossicità dell'alluminio nei bambini correlato ai vaccini (135) ha dimostrato come il contenuto corporeo globale di alluminio derivante dalle vaccinazioni e dalla dieta nel corso del primo anno di vita è notevolmente inferiore rispetto al corrispondente accumulo corporeo totale sicuro di alluminio calcolato sulla base dei criteri minimi di rischio (MRL).
Gli Autori concludono lo studio affermando che l'episodica assunzione di alluminio contenuto nei vaccini come adiuvante non rappresenta un rischio e che I benefici derivanti dall'utilizzo di vaccini contenenti alluminio è di gran lunga superiore a qualsiasi teorica preoccupazione.

Le Federal Regulations per i prodotti biologici, compresi i vaccini, limitano il quantitativo nelle dosi individuali raccomandate di prodotti biologici, compresi i vaccini, a non oltre 0,85 – 1,25 mg.
Ad esempio, il quantitativo di alluminio assunto alla nascita con una dose di vaccino anti epatite B è di 0,25 mg.

Il Vaccine Education Center del Children's Hospital of Philadelphia ha prodotto delle schede informative rivolte al pubblico relative alle principali preoccupazioni che possono essere legate ai vaccini. Nella scheda "Aluminum in Vaccines: What you should know" (The Children's Hospital of Philadelphia Vaccine Education Center Q&A Volume 5, Winter 2014) riporta come nel corso dei primi sei mesi di vita un bambino potrebbe ricevere circa 4 milligrammi di alluminio dai vaccini., mentre nello stesso periodo il bambino riceverà circa 10 milligrammi di alluminio con il latte materno, circa 40 milligrammi con il latte artificiale e circa 120 milligrammi con il latte artificiale a base di soia.

Il documento dell'OMS "WHO PROPOSED REQUIREMENTS FOR HEPATITIS B VACCINE PREPARED FROM PLASMA (Requirements for-Biological Substances No. 31) Revised 1983" prevede che quando l'alluminio è utilizzato nella preparazione del vaccino il quantitativo non si asuperiore a 1,25 mg per singola dose.

L'OMS (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, June 2012 WHO Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire 27 july 2012, 87th year / 27 juillet 2012, 87e année No. 30, 2012, 87, 277–288) sulla base della revisione di studi relativi al rapporto tra alluminio e disturbi della sfera autistica e sulla base dell'evidenza generata dal modello della FDA di valutazione del rischio dei vaccini contenti alluminio ha confermato come questa valutazione del rischio supporti ulteriormente l'evidenza dei trial clinici ed epidemiologica in merito alla sicurezza dell'alluminio nei vaccini.

Un recente studio condotto utilizzando il Vaccine Safety Datalink ha esaminato la sicurezza degli ingredienti dei vaccini, diversi dalle componenti antigeniche. Lo studio è stato condotto su 408.608 bambini nati nel periodo 2004-2011 (136).
Lo studio riporta anche i quantitativi di alluminio presenti in una singola dose di vaccino per l'infanzia, dati che riportiamo nella seguente tabella:

Tipo di vaccino	Numero di dosi raccomandate in USA prima dei 2 anni di età	Nome commerciale	Quantitativo massimo di alluminio per dose (mg)
Anti Epatite B (HepB)	3	Engerix-B	0,250
		Recombivax HB	0,250
		Vaccino con nome comemrciale non riprotato	0,250
Anti Difterite, Tetano-Pertosse acellulare (DTaP)	4	Infanrix	0,625
Anti Haemophilus influenzae tipo b (Hib)	3 o 4 a seconda della marca di vaccino	Pedvax HIB	0,225
		ActHIB	0,00
		Hiberix	0,00
		HibTITER	0,00
Anti Pneumococco	4	Prevenar 7	0,125
		Prevenar 13	0,125
Anti Poliomielite	3	Ipol	0,00
Anti Rotavirus	2 o 3 a seconda della marca di vaccino	Rotateq	0,00
		Rotarix	0,00
Anti Morbillo-Parotite-Rosolia (MPR)	1		0,00
Anti Varicella	1	Varivax	0,00
Anti influenzale	annuale	Fluzone	0,00
Anti Epatite A	1 o 2 in base all'età di inizio della vaccinazione	Havrix	0,250
		Vaqta	0,225
Vaccini combinati		Pediarix (DTaP-HepB-Polio)	0,850
		Pentacel (DTaP-Hib-Polio)	0,330
		Comvax (DTaP-HepB)	0,225
		TriHIBit (DTaP-Hib)	0,170
		ProQuad (MPR-Varicella)	0,00
Quantitativo massimo di alluminio contenuto in alcuni vaccini USA per l'infanzia Da: Glanz JM et al. Cumulative and episodic vaccine aluminum exposure in a population-based cohort of young children. Vaccine. 2015 Nov 27;33(48):6736-44.			

Gli Autori riportano come le basse concentrazioni di alluminio e di altri componenti rendano difficile una valutazione precisa e, a questo proposito, evidenziano come le esposizioni ambientali rappresentino un fattore di confondimento assai importante, essendo per molte di queste sostanze, compreso l'alluminio, una fonte di esposizione ubiquitaria e di entità anche significativa.
Lo studio dimostra che l'alluminio contenuto nei vaccini non determina una tossicità acuta mentre è in grado di indurre una risposta dei linfociti T helper (Th2). Questa risposta rende plausibile, anche se non provata, la possibilità di una deviazione del sistema immune verso una risposta che potrebbe aumentare il rischio Th2 di condizioni allergiche od atopiche. Secondo gli Autori i dati del Vaccine Safety Datalink evidenziano un rischio relativo modesto di una simile evenienza. Nella conclusione gli Autori sottolineano come prima di proseguire gli studi su questi aspetti dovrebbero essere presi in considerazione e ben

valutati gli importanti fattori di confondimento, la plausibilità biologica delle associazioni ipotizzate, le precedenti evidenze e l'importanza rispetto a considerazioni cliniche e di sanità pubblica.

Si riportano di seguito i contenuti di alluminio in alcuni vaccini presenti in Italia (dal foglio illustrativo)

Vaccino	Contenuto in alluminio (mg)
Gardasil (HPV)	0,225
Priorix (MPR)	0,00
Priorix Tetra (MPR-V)	0,00
Varivax (VZV)	0,00
HBVAXPRO 5 mg	0,25
HBVAXPRO 10 mg	0,50
HBVAXPRO 40 mg	0,50
Infanrix hexa (Vaccino (adsorbito) antidifterico (D), antitetanico (T), antipertossico (componente acellulare) (Pa), antiepatite B (rDNA) (HBV), antipoliomielitico (inattivato) (IPV) e anti-Haemophilus influenzae tipo b (Hib) coniugato)	0,82
Prevenar 13	0,125
Menveo no Al	0,00
Bexsero 0,5	0,50
Boostrix 0,5	0,50

7.2 Esami pre vaccinazione

Non vi sono esami di laboratorio che possono essere utili nella valutazione precedente ad una qualsiasi vaccinazione. Prima di eseguire una vaccinazione il personale sanitario deve condurre un'appropriata indagine anamnestica, in genere mediante apposite schede standardizzate, per rilevare la presenza di eventuali controindicazioni e/o precauzioni. (58,137,138).
Nessuna delle più importanti società scientifiche europee o americane suggerisce attualmente test genetici prima di effettuare le vaccinazioni. Questa possibilità non è in alcun modo contemplata nell'ultima edizione di una dei più importanti testi scientifici sui vaccini e le vaccinazioni, il Red Book dell'American Academy of Pediatrics (139). Risulta certamente interessante lo studio di alcuni nuovi farmaci in relazione alla genetica individuale, in grado di spiegare le possibili diverse risposte individuali allo stesso farmaco. Il termine farmacogenomica indica lo studio dei geni che possono determinare la risposta alla terapia. La farmacogenomica si propone di studiare le variazioni nella sequenza dei geni responsabili dell'efficacia e della tollerabilità della terapia farmacologica in un determinato individuo. Anche per i vaccini vi sono studi recenti che hanno valutato il ruolo dei fattori genetici nella comparsa di reazioni avverse dopo la vaccinazione evidenziando una possibile relazione tra eventi avversi e polimorfismi genetici, in particolare in relazione alla vaccinazione anti vaiolo. Tuttavia non vi è ancora alcuna possibilità di un'applicazione pratica.
In una nota inviata in data 25 ottobre 2017 il Presidente della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri ha evidenziato quanto segue: <<In via preliminare, e per fugare ogni non giustificata resistenza alle pratiche vaccinali, ricordo che allo stato attuale delle conoscenze, la richiesta di esami di laboratorio ovvero di altri accertamenti diagnostici da eseguire di routine prima della vaccinazione non ha alcuna giustificazione tecnico-scientifica. Perché siano individuate situazioni di rischio reali, è sufficiente che il pediatra/medico curante svolga le proprie valutazioni sulla base della documentazione medica del minore e che i servizi vaccinali effettuino l'anamnesi prevaccinale, anche sulla scorta delle informazioni fornite dai

genitori/tutori/affidatari, oltreché attenendosi alla Guida alle Controindicazioni, menzionata nella circolare del Ministero della salute del 16 agosto 2017>>.

7.3 Vaccini e sistema immunitario

Le prime vaccinazioni sono previste allo scadere dei due mesi, cioè dopo il 60° giorno di vita del bambino. A quel punto gli eventuali anticorpi trasmessi dalla madre sono ormai scesi a livelli che non garantiscono più una protezione e il sistema immunitario del bambino è già in grado di rispondere alla vaccinazione. Infatti sia i linfociti B che i T sono presenti alla 14° settimana di gestazione e sono già in grado di rispondere ad una grande varietà di antigeni. Evidentemente queste vaccinazioni richiedono poi un richiamo a distanza per rafforzare e prolungare la risposta del sistema immunitario.
Attendere oltre per effettuare le prime vaccinazioni da un lato non ha senso in quanto, come detto, il sistema immunitario del bambino è in grado di rispondere in modo corretto alla vaccinazione e la mancata vaccinazione lascerebbe il bambino esposto al rischio delle infezioni prevenibili da vaccino senza una vera motivazione.
Le vaccinazioni del bambino non indeboliscono né sovraccaricano il sistema immunitario. Numerosi studi evidenziano una diminuzione degli episodi infettivi, anche non legati allo specifico agente biologico contro il quale è stata effettuata la vaccinazione, dopo diverse vaccinazione. L'ipotesi fatta per spiegare questo fenomeno è che determinati vaccini siano in grado di promuovere anche una non specifica stimolazione del sistema immunitario, che si traduce in una diminuita suscettibilità alle infezioni.
Studi clinici dimostrano che la somministrazione contemporanea di più vaccini non riduce la risposta immunitaria ai singoli vaccini. Così la somministrazione del vaccino esavalente (contenente gli antigeni di difterite, tetano, pertosse, polio, Haemophilus b, epatite B) e del vaccino 13-valente contro lo pneumococco, oltre a non determinare un aumento degli effetti collaterali severi, non produce una risposta inferiore rispetto alla somministrazione separata dei due vaccini.
Sono, invece numerose malattie infettive, in particolare virali, che determinano una riduzione delle capacità di risposta del nostro sistema immunitario, quali il morbillo, la varicella ma anche l'influenza.
Tuttavia, la contemporanea somministrazione di più vaccini, se da un lato riduce la necessità di ripetuti accessi del bambino al servizio vaccinale può provocare un aumento sia delle reazioni locali (gonfiore, arrossamento e dolore nella sede di somministrazione del vaccino) sia generali (soprattutto la febbre).
In base alle evidenze scientifiche, che rimarcano come i vaccini raccomandati per l'infanzia risultino egualmente sicuri ed efficaci sia se somministrai singolarmente che se somministrati in combinazione, sia l'Advisory Committee on Immunization Practices sia l'American Academy of Pediatrics raccomandano di effettuare tutti i vaccini routinari dell'infanzia contemporaneamente.
Il numero di antigeni con i quali il bambino è messo in contatto attraverso tutte le vaccinazioni per l'infanzia è di gran lunga inferiore al numero di antigeni con i quali viene naturalmente a contatto già dalle prime settimane di vita. È stato calcolato che al momento della nascita e nelle prime ore di vita il bambino viene a contatto con più di 400 specie diverse di batteri e poiché ogni specie batterica presenta un numero variabile (da 3.000 a 6.000) di differenti antigeni, ne consegue che un neonato è esposto a più di 1.000.000 di antigeni. È stato calcolato che gli 11 vaccini che ogni lattante riceve contemporaneamente negli Stati Uniti, impegnano solo lo 0,1% del suo sistema immunitario. È stato possibile valutare che sia nell'adulto che nel bambino i recettori delle cellule del sistema immunitario, che riconoscono e si legano agli antigeni dei virus e dei batteri, possono essere prodotti in quantità assolutamente rilevanti (si è stimato un livello di 10^{18}). Questo dato illustra bene quanto grandi siano le potenzialità del nostro sistema immunitario.
Inoltre, pur essendo aumentato il numero dei vaccini, con il passare degli anni è diminuito il numero degli antigeni somministrati in conseguenza di due fattori, da un lato il vaccino contro il vaiolo che conteneva numerosi antigeni non è più utilizzato e dall'altro i nuovi vaccini contengono un minor numero di antigeni (ad esempio-il vecchio vaccino anti pertosse a cellula intera conteneva circa 3000 antigeni mentre l'attuale vaccino acellulare ne contiene 3) (58, 138, 139,140,141, 142).

Riportiamo di seguito un tabelle tratta dalla pubblicazione “Vaccinazioni pediatriche: le domande difficili – Secondo aggiornamento, giugno 2017” (137), che riassume questi ultimi dati

Epoca	Numero complessivo massimo di antigeni per dose di vaccino
Bambini nati anni ’60 e ‘70	3215
Bambini nati oggi	253

7.4 Vaccini ed autismo

Non riteniamo necessario soffermarci su questa presunto evento avverso a vaccini. È sufficiente ricordare come l’ipotesi di una relazione tra vaccine MPR ed autismo deriva da studi condotti da un medico inglese il Dott. Andrew Wakefield. È stato provato come il medico avesse aveva falsificato tutti i dati dei suoi studi, verosimilmente per motivi economici. Per questo motivo la rivista The Lancet ritirò il numero della rivista che pubblicava lo studio di Wakefield e lo stesso fu radiato dall’ordine dei medici del Regno Unito.
Ad oggi, l’evidenza scientifica indica in modo chiaro l’assenza di un qualsiasi rapporto causa-effetto tra vaccini ed autismo.

7.5 Vaccini e gravidanza

La gravidanza rappresenta un momento particolare nella vita dei neo genitori, con molte domande e dubbi che non sempre trovano una risposta semplice o corretta, in particolare se la risposta è, come spesso oggi accade, lasciata al web.
Questo vale anche per i vaccini e non solo in tema di vaccinazioni indicate o sconsigliate in gravidanza ma anche in quanto già nel corso della gravidanza il genitore spesso si interroga su come e se proteggere il proprio figlio anche con le vaccinazioni.
In assenza di una immunocompetenza specifica alcune vaccinazioni dovrebbero essere fatte prima di iniziare una gravidanza (morbillo, rosolia, parotite epidemica, varicella) per l’alta pericolosità che queste malattie possono avere nei confronti sia della mamma che del bambino nel corso della gravidanza stessa, mentre sono controindicate nel corso della gravidanza, in quanto preparate con vaccini vivi attenuati.
Per altri vaccini vi è, invece, una specifica indicazione ad esser eseguiti nel corso della gravidanza sia a protezione della mamma che, in particolare, del bambino, si tratta del vaccino antipertosse da eseguire nel corso del terzo trimestre e del vaccino antiinfluenzale da eseguire certamente nel corso del secondo e terzo trimestre ma, verosimilmente, già nel primo trimestre.
Ma al di là di questi aspetti alcuni recenti studi (Lieu TA et al. Parents' Perspectives on How to Improve the Childhood Vaccination Process Clin Pediatr (Phila). 2017 Mar;56(3):238-246; Glanz JM et al. Web-based Social Media Intervention to Increase Vaccine Acceptance: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics. 2017 Dec;140(6); Saeterdal I et al. Interventions aimed at communities to inform and/or educate about early childhood vaccination. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 19;(11) Oyo-Ita A et al. Interventions for improving coverage of childhood immunisation in low- and middle-income countries. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 10;7) evidenziano come proprio il periodo della maternità possa essere il momento migliore per fornire una corretta e completa informazione sui vaccini necessari per il bambino, mentre un intervento educativo/informativo rimandato ad un momento successivo alla gravidanza potrà trovarsi di fronte a scelte già fatte con una probabilità di successo molto minore. Uno di questi studi ha mostrato come un intervento eseguito in modo interattivo mediante un sito web in grado di ricevere domande e dubbi di una donna in gravidanza, fornendo risposte di un esperto, possa aumentare l’adesione alle vaccinazioni previste nei primi sei mesi di vita di un bambino.

Un recente studio (Sukumaran L. et al Infant Hospitalizations and Mortality After Maternal Vaccination. Pediatrics. 2018 Feb 20. [Epub ahead of print]) ha analizzato oltre mezzo milione di gravidanze rispetto al rischio di ospedalizzazione e mortalità nei primi sei mesi dalla nascita relativamente alle vaccinazioni antiinfluenzale e anti difterite-tetano-pertosse. Le conclusioni riportano l'assenza di associazione tra queste vaccinazioni nel corso della gravidanza e ospedalizzazione e mortalità del bambino nei primi sei mesi dalla nascita, evidenziando la sicurezza di queste vaccinazioni nel corso della gravidanza.

8. Esitazione e Obbligo vaccinale

8.1 L'Esitazione

Il fenomeno della Vaccine Hesitancy o "esitazione vaccinale" (che comprende i concetti di indecisione, incertezza, ritardo, riluttanza) è complesso e strettamente legato ai differenti contesti, con diversi determinanti: periodo storico, aree geografiche, situazione politica. L'OMS alla luce dell'ampiezza assunta dal fenomeno dell'esitazione vaccinale, almeno nelle regioni industrializzate, ha pubblicato un numero monografico intitolato "WHO Recommendations Regarding Vaccine Hesitancy" sul numero di agosto 2015 della rivista Vaccine (143).
Il gruppo di lavoro sulla "vaccine hesitancy" dello Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization dell'OMS ha dato di questo fenomeno la seguente definizione: <<L'esitazione vaccinale si riferisce ad un ritardo nell'accettare o rifiutare la vaccinazione nonostante la disponibilità di servizi vaccinali. L'esitazione vaccinale è un fenomeno complesso, legato a situazioni specifiche, che varia nel tempo, a seconda dell'area geografica e dei vaccini. È influenzato da fattori quali la noncuranza, la comodità e il senso di sicurezza>>.
Sempre all'interno del numero monografico di Vaccine (143) lo studio "Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants (Noni E.MacDonald. Vaccine Volume 33, Issue 34, 14 August 2015, Pages 4161-4164)", propone la seguente tabella riassuntiva delle motivazioni alla base del fenomeno dell'esitazione, individuando tre principali gruppi di cause: a) influenze legate a specifici contesti: influenze derivanti da fattori storici, socio-culturali, legate a sistemi sanitari/istituzionali o a fattori politici; b) influenze individuali o di gruppo: influenze derivanti da una percezione individuale dell'utilità/sicurezza dei vaccini o influenze derivanti dall'ambiente sociale o di gruppi con interessi comuni; c) specifici problemi legati direttamente ai vaccini e/o alle vaccinazioni.

Table 1
Working Group on Vaccine Hesitancy Determinants Matrix.

Contextual influences Influences arising due to historic, socio-cultural, environmental, health system/institutional, economic or political factors	a. Communication and media environment b. Influential leaders, immunization programme gatekeepers and anti- or pro-vaccination lobbies c. Historical influences d. Religion/culture/gender/socio-economic e. Politics/policies f. Geographic barriers g. Perception of the pharmaceutical industry
Individual and group influences Influences arising from personal perception of the vaccine or influences of the social/peer environment	a. Personal, family and/or community members' experience with vaccination, including pain b. Beliefs, attitudes about health and prevention c. Knowledge/awareness d. Health system and providers – trust and personal experience e. Risk/benefit (perceived, heuristic) f. Immunization as a social norm vs. not needed/harmful
Vaccine/vaccination – specific issues Directly related to vaccine or vaccination	a. Risk/benefit (epidemiological and scientific evidence) b. Introduction of a new vaccine or new formulation or a new recommendation for an existing vaccine c. Mode of administration d. Design of vaccination programme/Mode of delivery (e.g., routine programme or mass vaccination campaign) e. Reliability and/or source of supply of vaccine and/or vaccination equipment f. Vaccination schedule g. Costs h. The strength of the recommendation and/or knowledge base and/or attitude of healthcare professionals

(N.E.MacDonald. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants Vaccine 2015 Volume 33, Issue 34:4161-4164)

Il problema dell'esitazione vaccinale è stato affrontato dall'European Centre for Disease Prevention and Control che segnala l'importanza di questo ritardo o rifiuto nell'accettare le vaccinazioni che, iniziato nei Paesi più industrializzati, si è allargato anche ad altri Paesi.

In uno studio di revisione della letteratura sul problema della "vaccine hesitancy" condotto dalla London School of Hygiene and Tropical Medicine Vaccine Trust Group, facente parte dell'ECDC, gli Autori fanno riferimento ai tre principali gruppi di cause dell'esitazione vaccinale individuati dall'OMS e sopra riportati.
In merito al primo gruppo di cause, le "influenze legate a specifici contesti", lo studio rileva come l'influenza contestuale più spesso riportata in letteratura fa riferimento alle teorie cospirative, che comprendono il timore che i vaccini siano consigliati allo scopo di favorire interessi economici e/o politici delle industrie farmaceutiche, dei Paesi industrializzati, dei governi e la convinzione che le politiche vaccinali sono sostenute come parte di una strategia per ridurre la popolazione mondiale.
Per quanto riguarda il secondo gruppo di cause, le "influenze individuali o di gruppo", i motivi principali del rifiuto alla vaccinazione consistono nella convinzione che i vaccini non siano sicuri e, più in particolare, che causino numerose malattie ed effetti collaterali, che i loro effetti a lungo termine sono tuttora sconosciuti, che i rischi superano i benefici e che i vaccini contengono adiuvanti pericolosi.
Infine relativamente al terzo gruppo di cause, gli "specifici problemi legati direttamente ai vaccini e/o alle vaccinazioni", i motivi principali del rifiuto alla vaccinazione fanno riferimento innanzi tutto al fatto di non percepire i vaccini come utili o necessari alla propria salute. Altro problema segnalato in questo gruppo di cause è quello dell'accessibilità alle vaccinazioni (tempo necessario o disponibilità dei vaccini).
Lo studio conclude evidenziando come il fattore principale alla base dell'esitazione vaccinale in Europa sia rappresentato dalla preoccupazione o paura relativamente alla sicurezza dei vaccini. Questo fattore comprende diverse convinzioni quali la paura degli adiuvanti o degli effetti collaterali, ma in sostanza si evidenzia un problema di abnorme percezione del rischio. Gli Autori ritengono che studi qualitativi che affrontino il tema della sicurezza dei vaccini e la percezione del rischio in Europa porterebbero significativi benefici all'attuale evidenza disponibile. Il secondo problema individuato dallo studio è rappresentato dall'esitazione vaccinale negli operatori sanitari ed è segnalato come l'ampiezza di questo problema non sia ancora ben conosciuta e, pertanto, siano necessari specifici studi sulla complessa interazione tra operatori sanitari e popolazione in termini di esitazione vaccinale. (144)

Uno dei fattori principali che contribuiscono alla vaccine hesitancy è rappresentato dalle preoccupazioni circa la sicurezza dei vaccini, ma ce ne sono molti altri di natura diversa, che cambiano nel tempo e nello spazio, tra i quali spiccano le convinzioni negative basate su miti (come per esempio quello secondo cui la vaccinazione nelle donne conduce alla sterilità), la disinformazione, la sfiducia negli operatori o nell'assistenza sanitaria, il ruolo di leader influenti, le barriere geografiche. Gli esperti sottolineano che non esiste una "bacchetta magica", una strategia d'intervento unica che funzioni per tutti i casi. Il fenomeno della riluttanza nei confronti dei vaccini è globale, complesso, in continuo mutamento e non affligge soltanto i Paesi ad alto reddito. Proprio alla luce di questa variabilità del fenomeno, perché le strategie di intervento siano efficaci è indispensabile una pianificazione mirata caso per caso. Una comunicazione incisiva e funzionale rappresenta la chiave principale per dissipare le paure, affrontare le preoccupazioni e promuovere l'accettazione nei confronti di questi preziosi strumenti di tutela della salute (http://www.aifa.gov.it)

Il problema dell'esitazione vaccinale non è relativo solo al pubblico ma riguarda anche il personale sanitario, seppur con diversa intensità e preoccupazioni a seconda dei diversi Paesi. È evidente come questa situazione abbia una ricaduta negativa sul pubblico venendo a costituire uno dei fattori dell'esitazione vaccinale della popolazione.
Sul problema della bassa adesione del personale sanitario alle politiche vaccinali un recente Technical Report del European Centre for Disease Prevention and Control (145) presenta i dati di uno studio condotto con l'obiettivo di chiarire i motivi in merito all'indecisione sull'effettuazione delle vaccinazioni e alle preoccupazioni sulla sicurezza dei vaccini riscontrate nel personale sanitario e nel pubblico in Europa.
Le conclusioni dello studio, al quale hanno aderito Francia, Croazia, Grecia e Romania, evidenziano come l'operatore sanitario presenti preoccupazioni riguardo ai rischi della vaccinazione esprimendo scarsa fiducia nelle indicazioni delle autorità sanitarie. Alcuni operatori sanitari risultano, poi, contrari alle vaccinazioni in generale.

Le indicazioni per migliorare la fiducia nelle vaccinazioni sono quelle di fornire migliori informazioni, giungere ad un maggior coinvolgimento delle autorità sanitarie, sviluppare chiare indicazioni, norme o linee guida, migliorare la comunicazione tra pazienti e medici e migliorare la formazione degli operatori sanitari sugli aspetti relativi alle vaccinazioni e sulla capacità di rispondere ai dubbi dei pazienti.
Pertanto gli Autori evidenziano come le strategie volte a migliorare la fiducia nelle vaccinazioni si concentrino su questi aspetti e siano quindi adattate allo specifico contesto politico, sociale e culturale della nazione o del territorio. Viene sottolineato, inoltre, come incrementare la fiducia nelle vaccinazioni da parte dell'operatore sanitario sia cruciale poiché si è evidenziato che l'operatore ha la capacità di influenzare, anche in modo importante, l'adesione alle vaccinazioni da parte del paziente.

Nell'ambito del progetto HProImmune, progetto europeo che ha lo scopo di promuovere le vaccinazioni tra gli operatori sanitari dell'Unione Europea, uno studio (146) condotto su ospedali italiani giunge alle seguenti conclusioni: le coperture vaccinali negli operatori sanitari risultano basse, molto al di sotto dei livelli di protezione raccomandati, eccetto che per la vaccinazione anti epatite B. La compliance con le vaccinazioni risulta influenzata da vari fattori: tra i principali vi sono la percezione del rischio, la paura di effetti collaterali, la diffidenza, altre priorità, e la disponibilità del vaccino (facilità/comodità ad eseguire la vaccinazione). I dati rilevati evidenziano come le campagne vaccinali basate solo sull'informazione non risultano efficaci nell'aumentare la copertura vaccinale.
Le strategie proposte dallo studio per incrementare l'adesione vaccinale nel personale sanitario comprendono: informazione "tailored", cioè mirata, specifica, per le caratteristiche delle persone alle quali è rivolta; disponibilità gratuita del vaccino; presenza di personale appositamente dedicato alle vaccinazioni; promozione della vaccinazione effettuata da colleghi; incentivi o disincentivi economici; modulo di rifiuto informato (declination form) firmato dall'operatore che rifiuta la vaccinazione; obbligatorietà (indicata, però, con punto interrogativo).

Un recente documento di Federsanità ANCI sottolinea come alla base della bassa copertura vaccinale della popolazione adulta vi siano principalmente le seguenti cause: diffidenze (culturali) nell'approccio alla vaccinazione, con la negazione pseudoscientifica del valore della vaccinazione; differenti diritti spettanti ai cittadini in base al Comune di residenza, con differenziazione delle offerte da parte delle istituzioni, in termini di accessibilità da parte dei cittadini, in termini di sensibilità (ossia di conoscenza dei propri diritti) e in termini di costi diretti e indiretti sostenuti; insufficiente percezione del rischio e delle eventuali conseguenze della non vaccinazione, con conseguente significativo numero di cittadini che pur avendone il diritto non procedono alla vaccinazione, mentre la popolazione immigrata presenta un alto tasso di copertura dovuto alla maggiore consapevolezza della pericolosità di patologie ancora presenti nei Paesi di origine; timore di eventi avversi; problemi economici, in alcune realtà accedere alla vaccinazione diventa complesso, comportando direttamente o indirettamente costi per il cittadino.
La pubblicazione evidenzia quindi come fattore decisivo per aumentare la copertura vaccinale sia il tema della conoscenza che dell'informazione.
In questo senso il documento segnala come campagne di sensibilizzazione per le vaccinazioni possano essere efficacemente promosse dai Comuni, che spesso rappresentano l'istituzione più vicina ai Cittadini, percepita come fonte autorevole e credibile di informazione. Gli Autori evidenziano altresì come sia fondamentale "far comprendere il legame tra efficacia dei vaccini e impatto sociale, ovvero tra valori scientifici ed etici: i vaccini non hanno solo un valore sanitario, ma anche un valore etico molto importante" (147).

La Regione Veneto ha pubblicato di recente uno studio sui determinanti del rifiuto vaccinale (148), relativo ad una ricerca avviata a seguito della sospensione dell'obbligo vaccinale con la conseguente proposta di adesione consapevole all' offerta vaccinale (1 gennaio 2008 – L.R. n. 7 del 23.3.07). La ricerca condotta mediante la somministrazione attiva di questionari informatizzati o cartacei ha lo scopo di fornire elementi utili al monitoraggio della ricaduta sulle coperture vaccinali della sospensione dell'obbligo. Lo studio ha

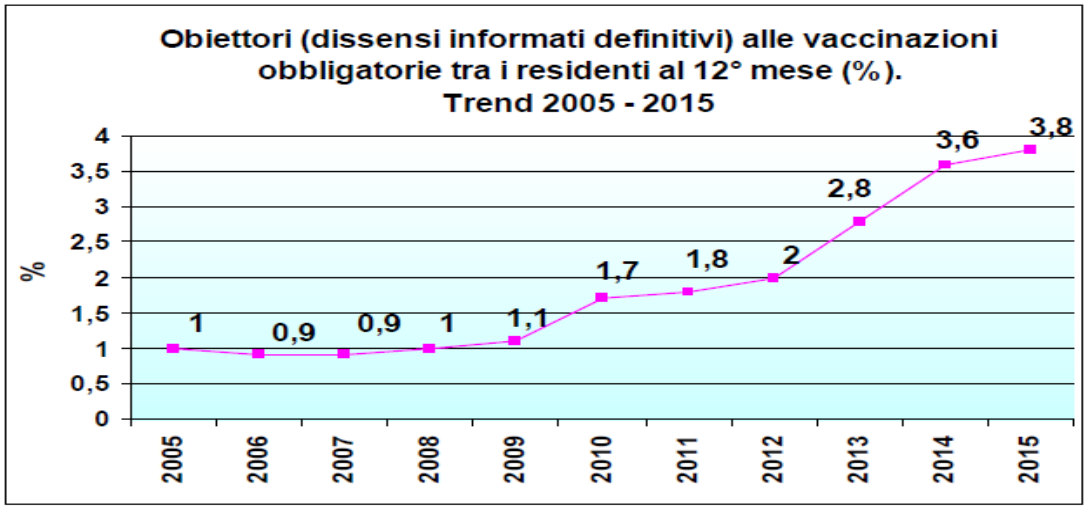
previsto la suddivisione della popolazione partecipante in tre gruppi sulla base delle diverse convinzioni rispetto alle vaccinazioni: il primo gruppo corrisponde alle famiglie che accettano in toto le vaccinazioni proposte (il 95 %), il secondo gruppo si identifica con l'area del dubbio, cioè le famiglie che vaccinano solo parzialmente (3%) e il terzo gruppo è quello delle famiglie dei non vaccinatori per scelta ideologica e irriducibile (fra l'1,5% e il 2%).
Lo studio riporta: <<L'elaborazione effettuata sui 2.315 questionari validi raccolti complessivamente nel territorio di ricerca mette in evidenza similitudini e differenze significative tra i tre gruppi di genitori, confutando parzialmente il modello interpretativo di partenza e proponendo una visione meno monolitica dei genitori di fronte alla scelta vaccinale. Sul piano socio demografico i genitori che non vaccinano risultano cittadini italiani, con scolarità più elevata (in particolare la madre), maggiore età media, parità più alta, con una maggior presenza di madri impiegate in ambito sanitario. I cittadini stranieri che è stato possibile raggiungere con la ricerca, proposta solo in lingua italiana, utilizzano invece appieno l'offerta vaccinale. L'intenzione dichiarata sulle future vaccinazioni registra che solo il 37% di chi non ha vaccinato intende proseguire nella scelta. L'intenzione di non vaccinare scende al 12% tra i Vaccinatori parziali e intorno allo 0,5% tra chi ha fatto tutte le vaccinazioni (dato tuttavia di un certo peso in termini assoluti). All'interno di quest'ultimo gruppo tuttavia vi è un'importante quota di genitori "dubbiosi" (circa il 15%) che presenta un profilo con evidenti similitudini con il gruppo dei Vaccinatori parziali.
Circa l'informazione: i dati rilevano una omogeneità nei tre gruppi nell'accesso a fonti istituzionali a partire dal Pediatra di Famiglia, e differenze significative nell'accesso a fonti esterne al Sistema Vaccinale e al SSN, il cui utilizzo è massimo in chi non vaccina, in particolare le Associazioni contrarie alle vaccinazioni, Internet e il Passaparola. Dalle riposte agli item relativi agli atteggiamenti verso le vaccinazioni, si evince che tutti i genitori temono le reazioni avverse subito dopo la vaccinazione. Hanno però una diversa percezione degli effetti negativi nel lungo periodo e della pericolosità delle malattie e alla fine fanno scelte diverse secondo una valutazione rischi/benefici che risente fortemente della percezione di pericolosità delle malattie prevenibili e dell'autorevolezza o fiducia nelle fonti informative scelte>>.
Ancora: << Di particolare importanza è la considerazione che se da un lato nel gruppo di chi non vaccina ci sono ampie disponibilità al dialogo, l'adesione elevatissima all'offerta vaccinale della popolazione non è automatica e il patrimonio di fidelizzazione e di adesione di "default" è tutt'altro che scontato>>. Lo studio rileva, poi, come fattori importanti nella decisione di vaccinare o meno sono <<a) la varietà e prevalenza delle diverse fonti di informazione, in particolare il ruolo esponenzialmente crescente di internet e dei social network correlato ad un'alta scolarità; b) i contenuti prevalenti, in particolare sul rapporto tra rischi delle vaccinazioni da un lato e pericolosità percepita delle malattie dall'altro; c) la credibilità del sistema vaccinale in termini di autorevolezza, trasparenza, omogeneità, capacità di ascolto e flessibilità>>.
Il documento evidenzia infine come <<Risulta globalmente un bisogno di una informazione maggiore, più trasparente, indipendente ed omogenea, in particolare sulle reazioni avverse, sulla diffusione e pericolosità delle malattie prevenibili>>.
Le conclusioni dello studio evidenziano come per mantenere un'adeguata adesione vaccinale siano necessari interventi su 4 aspetti principali: <<1. Strutturare i servizi vaccinali per garantire un'offerta attiva delle vaccinazioni con appropriate modalità di counselling; 2. Intervenire nel web per fornire informazioni trasparenti e complete, intervenendo sui contenuti infondati e fuorvianti, rilevati periodicamente; 3. Migliorare il sistema di informazione sui dati reali relativi alle reazioni avverse; 4. Attivare un sistema di informazione ai genitori e agli operatori sanitari sulle epidemie da malattie prevenibili con le vaccinazioni>>.

Uno studio pubblicato su Pediatrics indica come le modalità con le quali gli operatori sanitari parlano delle vaccinazioni dei bambini ne influenzino in modo significativo l'accettazione da parte dei genitori (149). In questo studio i più restii a vaccinare i figli si sono dimostrati i genitori ai quali il pediatra sembrava voler affidare completamente la decisione se vaccinare o meno (tecnica partecipativa), mentre quando il pediatra esplicita con chiarezza ciò che i genitori avrebbero dovuto fare, cioè vaccinare i figli (tecnica presuntiva) il livello di accettazione della vaccinazione è risultato molto più elevato (83% contro 26%).

Nel 2014 la Regione Emilia Romagna ha pubblicato un rapporto relativo ad un'indagine condotta sulla soddisfazione del cittadino utente nei confronti dei servizi vaccinali della regione (150). Il rapporto evidenzia come vi sia una buona soddisfazione degli utenti nei riguardi del personale e del rispetto della privacy. Sono segnalate, invece, note di insoddisfazione relativamente alla disponibilità e qualità delle informazioni rilasciate in merito ai rischi delle vaccinazioni (effetti collaterali, reazioni avverse) e ai Servizi cui rivolgersi nel caso di comparsa di effetti avversi e problemi di salute legati o potenzialmente legati ai vaccini. Il rapporto sottolinea, pertanto, la necessità di uno sforzo maggiore per migliorare questi aspetti.
Sono poi segnalate anche criticità relative agli ambienti ed alla accessibilità ai sevizi vaccinali (adeguatezza e la sicurezza dei locali per i bambini, comfort delle sale d'attesa, disponibilità di parcheggi, raggiungibilità della struttura con mezzi pubblici/privati, segnaletica interna per raggiungere l'ambulatorio).

Un successivo rapporto sempre pubblicato dalla Regione Emilia-Romagna (151) in merito all'inadempimento vaccinale riporta come <<Per quanto riguarda il fenomeno dell'obiezione alle vaccinazioni obbligatorie, se consideriamo le persone che non hanno eseguito alcuna vaccinazione al 12° mese, la percentuale di obiettori nel 2015 risulta pari a 3,2% (era 3,1% nel 2014 e 2,3% nel 2013). Se si prendono in considerazione tutti gli obiettori, anche quelli che hanno espresso il loro dissenso dopo aver eseguito qualche vaccinazione, i valori risultano pari al 3,8% al 12° mese (erano il 3,6% nel 2014 e il 2,8% nel 2013) (grafico 5). Il totale degli "inadempienti" – cioè di tutti coloro che non hanno eseguito alcuna vaccinazione al 12° mese, anche per motivi diversi dall'obiezione – risultano pari al 4,1% (era 3,9% nel 2014 e 3,0% nel 2013)>>.
A seguire si riporta il grafico 5 della pubblicazione

GRAFICO 5. Obiettori alle vaccinazioni, Regione Emilia-Romagna, trend 2005 - 2015



Lo stesso documento riporta anche le motivazioni di mancata adesione alla vaccinazione anti morbillo-parotite-rosolia (MPR), segnalando come << la motivazione nettamente prevalente è il dissenso definitivo, seguito dalla categoria "altro". Tutte le altre motivazioni (come gli esoneri per motivi di salute, i trasferimenti all'estero o in altra AUSL o la non rintracciabilità) giocano un ruolo molto minore. Rimane evidente che il numero dei bambini che al 24° mese non hanno eseguito la vaccinazione MPR (n. 4892) è molto più elevato di quelli che non hanno fatto o completato, ad esempio, la vaccinazione antipoliomielite (n. 2246), confermando che la percezione della vaccinazione MPR da parte dei genitori e, a volte, anche dei medici, non è adeguata alla sua reale importanza. In questa bassa adesione giocano un ruolo importante da una parte la paura degli effetti collaterali, dal momento che la vaccinazione MPR viene considerata più reattogena delle altre, dall'altra l'idea che il morbillo non è una malattia importante o pericolosa e che, anzi, è meglio contrarla>>.
Si riporta a seguire la tabella riassuntiva dei dati raccolti

TABELLA 13. MPR - Residenti non vaccinati al 24° mese distinti per Azienda Usl.
Regione Emilia-Romagna

AUsl	Totale	dissensi informati definitivi (obiettori)	trasferimenti in un'altra AUSL o estero	esoneri in maniera permanente per motivi di salute	esoneri in maniera temporanea per motivi di salute o altra causa	non rintracciabili perché nomadi e / o senza fissa dimora	non rintracciabili / contattabili nonostante indirizzo conosciuto	dissensi informati temporanei	altro
Piacenza	**217**	98	24	1	8	9	24	53	0
Parma	**417**	170	20	0	3	0	5	7	212
Reggio Emilia	**607**	366	52	2	11	5	25	44	102
Modena	**618**	398	99	1	16	6	57	9	32
Bologna	**974**	685	28	6	13	3	44	0	195
Imola	**113**	110	1	0	2	0	0	0	0
Ferrara	**265**	104	19	1	3	1	58	50	29
Romagna	**1.681**	1.134	5	3	1	11	44	0	483
Ravenna	*333*	132	0	1	0	1	31	0	168
Forlì	*295*	0	3	0	1	5	8	0	278
Cesena	*409*	407	0	0	0	0	0	0	2
Rimini	*644*	595	2	2	0	5	5	0	35
Totale Regione	**4.892**	3.065	248	14	57	35	257	163	1.053

Nel recente Documento pubblicato dall'Accademia Nazionale dei Lincei sui vaccini (152) gli Autori riportano come << L'opposizione ai vaccini costituisce quindi un problema reale e complesso che persisterà per molto tempo, se non diventerà ancora più acuto. L'opposizione ai vaccini permea fasce diverse della popolazione mondiale e, spesso, è più diffusa tra le classi a reddito più elevato, dove è più forte il desiderio di difendere l'indipendenza decisionale rispetto a norme e obblighi sociali, e che peraltro hanno una maggiore influenza sociale. Nelle società affluenti del mondo occidentale numerose personalità, vari movimenti politici e alcuni medici esprimono dubbi o pareri contrari alla vaccinazione (Mieli, 2016; Battista, 2016, Nature editorial, 2017 b). D'altro canto, l'esperienza attuale e la storia delle settecentesche epidemie di vaiolo a Boston insegnano che quando il pericolo di una epidemia viene realmente percepito dalla popolazione, le obiezioni alla vaccinazione scompaiono come neve al sole, sostituite dall'affannosa corsa al vaccino che diventa tanto più richiesto quanto più difficile da reperire, nella speranza che non sia troppo tardi. La difficoltà di fare accettare le incontestabili evidenze epidemiologiche del rapporto rischio/beneficio connesso con le vaccinazioni dovrebbe essere attentamente considerata per attuare politiche d'informazione più capaci di permeare tutte le classi sociali, scalfendo o aggirando convinzioni emotivamente radicate. Come spesso accade quando si tratta di decisioni importanti che riguardano le nuove realtà della scienza e della tecnologia, le società democratiche appaiono in difficoltà nel far comprendere quale sia la decisione che meglio contribuisce al benessere sociale (Kahan, 2013). Se da una parte il rifiuto dei vaccini deve essere accettato come una realtà sociale abbastanza diffusa, dall'altra i dati epidemiologici mettono costantemente in evidenza il drammatico costo in sofferenza, malattie e morti generato da questi movimenti: "Scientists, medics and commentators who have fought vaccine disinformation in the past must take a deep breath and return to the fray" (Nature editorial, 2017b)>>.

8.2 L'obbligo

Il problema se porre o meno un obbligo vaccinale non è una questione recente ma, si può dire, sia nata con l'estendersi delle prime vaccinazioni, in particolare con quella antivaiolosa. Infatti, la prima disposizione per rendere obbligatoria una vaccinazione in Europa, risale all'inizio dell'Ottocento, con la diffusione della vaccinazione contro il vaiolo.

L'Inghilterra in un primo tempo rese la vaccinazione antivaiolosa universale e gratuita e, quindi, obbligatoria con i Vaccination Act del 1840, 1841 e 1853. Il dibattito sull'opportunità di rendere la vaccinazione obbligatoria, sottintendendo in questo la presenza di un diretto intervento dello stato nell'ambito individuale, terminò nel 1898 con l'abolizione dell'obbligo.
In Italia la vaccinazione antivaiolosa fu resa obbligatoria per tutti i nuovi nati a partire dal 1888, tale obbligo è stato prima sospeso nel 1977 e, poi, abolito nel 1981. La vaccinazione anti difterica è stata resa obbligatoria nel 1939, seguita nel 1966 da quella anti poliomielite, nel 1968 dal quella anti tetanica e, infine, nel 1991 da quella anti epatite B.
Attualmente non vi è uniformità sull'obbligo vaccinale in Europa. Alcuni Paesi, quali Francia, Grecia, Portogallo e Belgio, hanno reso obbligatorie alcune vaccinazioni, mentre altri, come il Regno Unito e la Finlandia, hanno scelto di mantenere la volontarietà all'adesione vaccinale, sostenuta, però, da un'offerta attiva e da un'incentivazione anche economica (sia per i medici vaccinatori attraverso un rimborso per ogni soggetto vaccinato che per la popolazione attraverso il rimborso delle spese sanitarie solo se hanno effettuato le vaccinazioni).

Sulla piattaforma Eurosorveillance che, dal 1995, si pone l'obiettivo di fornire un'informazione aggiornata sulle patologie infettive, sono stati pubblicati i risultati di uno studio che ha indagato l'efficacia delle politiche vaccinali obbligatorie e raccomandate (153). Il Vaccine European New Integrated Collaboration Effort (VENICE) è un network europeo formato da esperti nel campo delle vaccinazioni, che hanno invitato i 27 Paesi dell'Unione Europea oltre all'Islanda e alla Norvegia a partecipare ad un'indagine mirata a raccogliere informazioni relativamente al fatto se il programma vaccinale nazionale prevedesse per le vaccinazioni dell'infanzia un obbligo o, se le stesse fossero semplicemente raccomandate, cioè volontarie. All'indagine hanno aderito 28 Paesi sui 29 invitati.
Il rapporto evidenzia come 15 nazioni non hanno nessuna vaccinazione obbligatoria, mentre 14 hanno almeno una vaccinazione obbligatoria nel loro programma vaccinale nazionale. La vaccinazione anti poliomielite risulta obbligatoria per tutti i bambini in 12 paesi, la vaccinazione anti diftotetanica è obbligatoria in 11 paesi e quella anti epatite B in 10. Per otto dei 15 vaccini presi in considerazione alcune nazioni hanno adottato una strategia vaccinale mista tra obbligo e raccomandazione. In genere la vaccinazione è raccomandata per tutta la popolazione e risulta obbligatoria solo per alcune categorie a rischio.
Gli Autori evidenziano che se l'obbligo vaccinale può essere considerato come un modo per aumentare l'adesione ai programmi vaccinali, tuttavia diversi programmi vaccinali in Europa risultano efficaci anche senza un obbligo ma fondandosi solo sulle raccomandazioni. Gli Autori concludono affermando che <<un sistema sanitario nazionale dovrebbe promuovere ed offrire attivamente quei vaccini che si sono dimostrati sicuri, efficaci e che hanno un impatto positivo solla salute pubblica. Laddove i cittadini si fidano delle proprie Autorità sanitarie si ottiene una maggiore aderenza alle raccomandazioni nazionali. Ciò può risultare non solo in benefici per i cittadini ma anche supportare una più ampia efficacia del programma vaccinale mediante un effetto di immunità di gregge. Tuttavia la comunicazione dei rischi e dei vantaggi e svantaggi derivanti da ampi programmi vaccinali rappresenta un punto molto sensibile e qualsiasi decisione in merito ad una proposta di strategia vaccinale dovrebbe essere elaborata in accordo con la cultura e le tradizioni del paese>>.
Riportiamo nelle pagine seguenti le tabelle del rapporto relative alle diverse modalità di offerta vaccinale nei vari paesi dell'EU.

TABLE 1

Modality of implementation of childhood vaccination programme by country, the European Union countries, Iceland and Norway, 2010 (n=29)

A Country	Diphtheria	*Haemophilus influenzae* type B	Hepatitis A	Hepatitis B	Human papillomavirus[a]	Influenza	Invasive disease caused by *Neisseria meningitides* group C
Austria	RA	RA	RR	RA	R	RR	RA
Belgium	RA	RA	RR	MR/RA[b])	R	RR	RA
Bulgaria	MA	MA	RR	MA	R	RR	A
Cyprus	RA	RA	RR	RA	A	RR	RA
Czech Republic	MA	MA	MR	MA	R	RR	RR
Denmark	RA	RA	RR	RR	R	RR	RR
Estonia [6]	RA	RA	RA[e]	RA	R[e]	RA[e]	RR[e]
Finland	RA	RA	RR	RR	A	RA	A
France	MA/MR/RA[f]	RA	RR	MR/RA[b]	R	RR	RA
Germany [7]	RA	RA	RR	RA	R	RR	RA
Greece	MA	RA	RA	MA[h]	R	RR	RA
Hungary	MA	MA	MR	MA	A	RR	A
Iceland	RA	RA	RR	RR	A	RR	RA
Ireland	RA	RA	RR	RA	R	RR	RA
Italy	MA[j]	RA	A[l]	MA	R	RR	RA/RR[k]
Latvia	MA	MA	RR	MA	MA	RR	RR
Lithuania	RA	RA	RR	RA	A	RR	RR
Luxembourg [8]	RA	RA	RR	RA	R	RR	RA
Malta	MA	RA	RR	RA	A	RA	A
The Netherlands [9]	RA	RA	RR	RR	R	RR	RA
Norway	RA	RA	A	RR	R	RR	A
Poland	MA	MA	RR	MA	R	RR	RR
Portugal	RA/MR	RA	A	RA	R	RR	RA
Romania	MA	MA	RR	MA	R	RR	A
Slovakia	MA	MA	MR/RR[p]	MA	R	MR/RR[o]	RR
Slovenia	MA	MA	RR	MA	R	RR	RR
Spain	RA	RA	RR/RA[k]	RA	R	RR	RA
Sweden	RA	RA	A	RR	R	RR	A
United Kingdom	RA	RA	RR	RR	R	RR	RA

A: absence of recommendation, MA: mandatory for all; MR: mandatory for people at risk; R: recommended; RA: recommended for all; RR: recommended for people at risk.

[b] Mandatory for healthcare workers.
[d] RA: conjugated vaccine to children younger than two years of age.
RR: polysaccharide vaccine to older persons.
[e] Not included in the national immunisation programme, but recommended by the Ministry of Social Affairs [10].
[f] MA: children up to 18 months of age.
MR: healthcare workers.
RA: bolder than 13 years of age.
[g] MA: children up to 13 years of age.
MR: healthcare workers.
RA: older than 13 years of age.
[h] No penalty exists for non-compliance.
[j] One of 20 regions does not have any mandatory vaccination as of 2008.
[k] Regional variability.
[m] Rubella: mandatory for girls by the age of 14.

TABLE 1

Modality of implementation of childhood vaccination programme by country, the European Union countries, Iceland and Norway, 2010 (n=29)

B Country	Invasive pneumococcal disease	Measles-mumps-rubella	Pertussis	Polio	Rotavirus	Tetanus	Tuberculosis (with Bacillus Calmette-Guérin)	Varicella
Austria	RA	RA	RA	RA	RA	RA	A	RR
Belgium	RA	RA	RA	MA	RA	RA	A	RR
Bulgaria	MA/RA[c]	MA	MA	MA	RA	MA	MA	A
Cyprus	RA	RA	RA	RA	A	RA	RR	RA/RR
Czech Republic	MR	MA	MA	MA	A	MA	MR	RR
Denmark	RA/RR[d]	RA	RA	RA	A	RA	A	RR
Estonia [6]	RR[e]	RA	RA	RA	RR[e]	RA	RA	RR[e]
Finland	RA	RA	RA	RA	RA	RA	RR	A
France	RA	RA	RA	MA/MR/RA[g]	A	MA/MR/RA[f]	MR/RR[b]	RR
Germany [7]	RA	RA	RA	RA	A	RA	A	RA
Greece	RA	RA	RA	MA[h]	A	MA	RA	RA
Hungary	RA	MA	MA	MA	A	MA	MA	A
Iceland	RR/RA[i]	RA	RA	RA	A	RA	A	RR
Ireland	RA	RA	RA	RA	A	RA	RA	RR
Italy	RA/RR[k]	RA	RA	MA	A	MA	RR	RA/RR[k]
Latvia	MA	MA	MA	MA	MA[l]	MA	MA	MA
Lithuania	RR	RA	RA	RA	A	RA	RA	RR
Luxembourg [8]	RA	RA	RA	RA	RA	RA	RR	RA
Malta	RR[n]	RA[m]	RA	MA	A	MA	RA	RR
The Netherlands [9]	RA	RA	RA	RA	A	RA	RR	A
Norway	RA	RA	RA	RA	A	RA	RR	A
Poland	MR	MA	MA	MA	RA	MA	MA	RR
Portugal	RR	RA	RA	RA	A	RA/MR	RA	A
Romania	A	MA	MA	MA	A	MA	MA	A
Slovakia	MA	MA	MA	MA	A	MA	MA	A
Slovenia	RR	MA	MA	MA	RA	MA	RR	RR
Spain	RA/RR[k]	RA	RA	RA	A	RA	A[l]	RA/RR[k]
Sweden	RA	RA	RA	RA	A	RA	RR	A
United Kingdom	RA	RA	RA	RA	A	RA	RR	RR

A: absence of recommendation, MA: mandatory for all; MR: mandatory for people at risk; R: recommended; RA: recommended for all; RR: recommended for people at risk.

[a] Mostly recommended for girls 10-17 years of age.
[b] Mandatory for healthcare workers.
[c] RA: children born prior to 2010 and younger than five years of age.
[d] RA: conjugated vaccine to children younger than two years of age.
RR: polysaccharide vaccine to older persons.
[e] Not included in the national immunisation programme, but recommended by the Ministry of Social Affairs [10].
[i] RA: from 2011.
[k] Regional variability.
[l] RA: only in one region.
[n] RR: for children under two years of age.
[o] MR: social care facilities.
RR: children six months to 12 years of age, elderly, for some diagnoses, for some professions.
[p] MR: direct contact with infectious person, some professions.
RR: chronic liver disease, children two years of age living in bad conditions, some professions.

TABLE 2

Modality of implementation of childhood vaccination programme by vaccine in the European Union countries, Iceland and Norway, 2010

Vaccination	Considering vaccination	Recommended (RA or RR)	Mandatory (MA or MR)	Mixed
Diphtheria	29	16	11	2
Haemophilus influenzae type B	29	21	8	0
Hepatitis A	25	22	2	1
Hepatitis B	29	17	10	2
Human papillomavirus	23	22	1	0
Influenza	29	28	NM	1
Invasive disease caused by *Neisseria meningitides* serogroup C	22	22	NM	0
Invasive pneumococcal disease	28	23	4	1
Measles-mumps-rubella	29	21	8	0
Polio	29	16	12	1
Pertussis	29	21	8	0
Rotavirus	9	8	1	0
Tetanus	29	16	11	2
Tuberculosis (with Bacillus Calmette-Guérin)	23	15	7	1
Varicella	20	19	1	0

MA: mandatory for all; MR: mandatory for people at risk; NM: not mandatory in any of the countries in the study; RA: recommended for all; RR: recommended for people at risk.

In Francia dove oggi sono obbligatori tre vaccini (contro difterite, tetano e polio) e otto sono i vaccini raccomandati (contro pertosse, epatite B, batteri emofilo dell'influenza, pneumococco, meningococco C morbillo, parotite e rosolia) il governo ha previsto entro il 2018 di passare all'obbligatorietà per 11 vaccini che saranno gratuiti.
I nati a partire dal 1 gennaio 2018 devono, quindi, essere vaccinati, entro i due anni di età, per le seguenti malattie: poliomielite, tetano, difterite, pertosse, morbillo, parotite epidemica, rosolia, epatite B, Haemophilus influenzae tipo b, pneumococco, meningococco C. È previsto il mantenimento dell'obbligo vaccinale per una durata limitata, tra 5 e 10 anni. L'obbligo non è, tuttavia, retroattivo. Sono invece vaccinazioni raccomandate quelle contro la tubercolosi, la varicella, l'influenza e l'herpes zoster (www.service-public.fr).

In Italia la Legge 31 luglio 2017, n. 119 ha reso obbligatorie 10 vaccinazioni per i minori di età compresa tra 0 e 16 anni e per i minori stranieri non accompagnati (anti-poliomielitica, anti-difterica, anti-tetanica, anti-epatite B, anti-pertosse, anti-Haemophilus influenzae tipo b, anti-morbillo, anti-rosolia, anti-parotite, anti-varicella). L'obbligatorietà per le ultime quattro (anti-morbillo, anti-rosolia, anti-parotite, anti-varicella) è soggetta a revisione ogni tre anni in base ai dati epidemiologici e delle coperture vaccinali raggiunte. A queste vaccinazioni se ne aggiungono quattro fortemente raccomandate che il decreto prevede ad offerta

attiva e gratuita, ma senza obbligo, da parte di Regioni e Province autonome (anti-meningococcica B, anti-meningococcica C, anti-pneumococcica, anti-rotavirus).

Per i soggetti in età adulta, attualmente, in Italia sussiste l'obbligatorietà per alcuni vaccini solo in alcune categorie di lavoratori esposti a rischio.
La vaccinazione antitetanica è obbligatoria, oltre che per tutti gli sportivi affiliati al CONI, per i lavoratori indicati nell'elenco riportato nella Legge del 5 marzo 1963, n. 292 (lavoratori agricoli, pastori, allevatori di bestiame, stallieri, fantini, conciatori, sorveglianti e addetti ai lavori di sistemazione e preparazione delle piste negli ippodromi, spazzini, cantonieri, stradini, sterratori, minatori, fornaciai, operai e manovali addetti all'edilizia, operai e manovali delle ferrovie, asfaltisti, straccivendoli, operai addetti alla manipolazione delle immondizie, operai addetti alla fabbricazione della carta e dei cartoni, lavoratori del legno, metallurgici e metalmeccanici).
Le vaccinazioni antimeningococcica C, antitifica, antidiftotetanica, antimorbillo-parotite-rosolia sono obbligatorie per tutte le reclute all'atto dell'arruolamento (Decreto del Ministro della Difesa del 19 febbraio 1997).
Nel personale sanitario l'unica vaccinazione oggi obbligatoria risulta essere quella anti tubercolare, benché solo in situazioni particolari. Infatti Il DPR n.465 del 7 novembre 2001, emanato ai sensi dell' art. 93 della Legge 27 dicembre 2000, n. 388, ha stabilito che la vaccinazione antitubercolare (BCG) è obbligatoria soltanto per il personale sanitario, gli studenti in medicina, gli allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmacoresistenti, oppure che operi in ambienti ad alto rischio e non possa essere sottoposto a terapia preventiva, perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.

Negli Stati Uniti vi sono leggi dei singoli Stati che stabiliscono i prerequisiti vaccinali necessari per i bambini in età scolare. Queste leggi spesso sono valide non solo per i bambini che frequentano le scuole pubbliche ma anche per quelli che frequentano le scuole private e gli asili nido. Ogni Stato stabilisce quali possono essere le esenzioni di tipo medico e la normativa di alcuni stati garantisce l'esonero dall'obbligo per motivi religiosi e filosofici. Le leggi statali stabiliscono altresì le modalità per l'applicazione dei prerequisiti vaccinali e per le esenzioni in ambito scolastico.
Diversi studi hanno evidenziato come le esenzioni vaccinali tendano a raggrupparsi geograficamente, portando alcune comunità ad essere esposte ad un maggior rischio di epidemie.
I CDC evidenziano come i prerequisiti vaccinali che raggiungono più bambini attraverso un ampio range di facilitazioni, che richiedono più approfondite valutazioni per l'esenzione, che richiedono la documentazione familiare delle richieste di esenzione e che sono attuati con più forza e sono sottoposti ad un più attento monitoraggio, possono aiutare a promuovere più elevati tassi di copertura vaccinale, riducendo contemporaneamente i tassi di malattie prevenibili da vaccino. Un incremento dell'adesione vaccinale può anche essere raggiunto mediante il mantenimento di una costante offerta vaccinale attiva e programmi di formazione pubblica sui vaccini e sulle malattie che i vaccini possono prevenire (www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/laws/state).

Il Centers for Disease Control and Prevention's (CDC's) Public Health Law Program (PHLP) ha raccolto l'elenco delle norme, adottate in ogni singolo Stato, riguardanti le vaccinazioni per i bambini in età scolare (CDC Office for State, Tribal, Local and Territorial – Support State School Immunization Requirements and Vaccine Exemption Laws)
Il documento riassume le leggi degli Stati fino al marzo 2015.
Tutti gli Stati richiedono che i bambini siano vaccinati contro alcune malattie infettive come elemento discriminante per l'accesso alla scuola. Nella maggior parte degli Stati le leggi necessarie per l'accesso alla scuola riguardano sia le scuole pubbliche che private con le identiche disposizioni per le vaccinazioni e le esenzioni. Tutti gli Stati prevedono prerequisiti vaccinali per i bimbi come condizione per poter accedere agli asili nido. Alcuni casi prevedono l'esclusione dalla scuola dei ragazzi non vaccinati in caso di epidemie o

di stati di emergenza. Altri stati prevedono che l'esenzione per motivi religiosi o filosofici non sia valida in corso di epidemie o stati di emergenza.

Nelle pagine seguenti è riportata la tabella relativa all'applicazione nei singoli Stati delle leggi sulle vaccinazioni per i bambini in età scolastica per le scuole pubbliche, private e per gli asili nido.

L'epidemia di morbillo verificatasi in California tra la fine del 2014 e i primi mesi del 2015 ha portato diversi Stati a modificare le loro politiche vaccinali. L'epidemia originò da un caso all'interno di un parco divertimenti della California e in pochi mesi interessò otto Stati con 125 soggetti ammalati, di cui 110 in California. Tra i soggetti ammalatisi in California il 45% non era vaccinato e per il 43% dei casi non era noto lo stato vaccinale, mentre nel restante 12% dei casi i soggetti avevano ricevuti dosi variabili di vaccino. Tra i soggetti non vaccinati, comprendenti 18 ragazzi di 18 anni o meno, la maggior parte (67%) aveva rifiutato la vaccinazione sulla base di convinzioni personali.

Pertanto, rispetto alla tabella riportata di seguito è necessario evidenziare come ad esempio il Vermont ha abrogato l'esonero per motivi filosofici mantenendo, invece, l'esonero per motivi religiosi, mentre la legislazione della California ha ristretto i casi di possibile esonero dalle vaccinazioni solo alle motivazioni mediche (154).

Le vaccinazioni considerate sono le seguenti: anti difterite, tetano, pertosse (DtaP/Td/tdap), anti epatite A, anti epatite B, anti Haemophilus influenzae, anti papilloma virus (HPV), anti meningococco, anti morbillo, parotite, rosolia (MPR), anti pneumococco, anti poliomielite, anti rotavirus e anti varicella.

Appendix 1: State Laws Regarding Application of School Vaccination Laws in Public Schools, Private Schools, and Day Care Facilities

	1. Does state law establish vaccination requirements for public school children?	2. Does state law establish vaccination requirements for private school children?	2a. If yes, do private school vaccination requirements regarding exemptions mirror those for public schools?	3. Does state law establish vaccination requirements for day care facilities?	3a. If yes, do day care facility vaccination requirements regarding exemptions mirror those for public schools?
Total	**51**	**47**	**47**	**51**	**45**
Alabama	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Alaska	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Arizona	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Arkansas	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
California	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Colorado	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Connecticut	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Delaware	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
District of Columbia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Florida	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Georgia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Hawaii	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Idaho	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Illinois	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Indiana	Yes	unclear	n/a	Yes	Yes
Iowa	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Kansas	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Kentucky	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Louisiana	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Maine	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Maryland	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

	1. Does state law establish vaccination requirements for public school children?	2. Does state law establish vaccination requirements for private school children?	2a. If yes, do private school vaccination requirements regarding exemptions mirror those for public schools?	3. Does state law establish vaccination requirements for day care facilities?	3a. If yes, do day care facility vaccination requirements regarding exemptions mirror those for public schools?
Massachu-setts	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Michigan	Yes	unclear	n/a	Yes	Yes
Minnesota	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Mississippi	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Missouri	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Montana	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Nebraska	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Nevada	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
New Hampshire	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
New Jersey	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
New Mexico	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
New York	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
North Carolina	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
North Dakota	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ohio	Yes	unclear	n/a	Yes	Yes
Oklahoma	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Oregon	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Pennsylvania	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Rhode Island	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
South Carolina	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
South Dakota	Yes	unclear	n/a	Yes	Yes
Tennessee	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

	1. Does state law establish vaccination requirements for public school children?	2. Does state law establish vaccination requirements for private school children?	2a. If yes, do private school vaccination requirements regarding exemptions mirror those for public schools?	3. Does state law establish vaccination requirements for day care facilities?	3a. If yes, do day care facility vaccination requirements regarding exemptions mirror those for public schools?
Texas	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Utah	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Vermont	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Virginia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Washington	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
West Virginia	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Wisconsin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Wyoming	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

(CDC Office for State, Tribal, Local and Territorial – Support State School Immunization Requirements and Vaccine Exemption Laws 2015)

Sempre lo studio prima citato (154) evidenzia come anche presso le strutture sanitarie siano stati stabiliti alcuni requisiti o prerequisiti relativi alle vaccinazioni. Questi requisiti vaccinali possono essere definiti da diverse normative statali o essere stabiliti dalle singole strutture sanitarie.
Le normative sulla vaccinazione del personale sanitario variano da Stato a Stato, tuttavia sono riconducibili a 4 categorie: leggi che richiedono alle strutture sanitarie di accertare lo stato vaccinale degli operatori sanitari, leggi che richiedono alle strutture sanitarie di offrire le vaccinazioni agli operatori sanitari, leggi che richiedono all'operatore sanitario di essere vaccinato a meno che non vi siano validi motivi medici o religiosi di esonero, leggi che richiedono di indossare la mascherina chirurgica durante il lavoro agli operatori sanitari che non sono vaccinati contro l'influenza.
Le leggi statali relative alle vaccinazioni per gli operatori sanitari comprendono le vaccinazioni contro epatite B, influenza, morbillo, parotite, pertosse, pneumococco, rosolia e varicella.
Lo studio conclude osservando come mentre alcune strutture sanitarie abbiano incrementato le politiche di vaccinazione obbligatoria per gli operatori sanitari, alcuni stati hanno scelto di stabilire norme o leggi per l'obbligatorietà della valutazione dello stato vaccinale degli operatori sanitari, oltre ad offrire e assicurare facilitazioni nello sforzo di aumentare i tassi di coperture vaccinali degli operatori sanitari. A parte le indicazioni di obbligo vaccinale gli stati stanno cercando di facilitare l'accesso ai servizi vaccinali attraverso l'aumento dell'ambito di impiego dei professionisti sanitari.

Nel capitolo "Vaccination mandates: the public health imperative and individual rights" di KM Malone e AR Hinman (Law in public health practice United States New York Oxford University Press, 2003, p. 262-284.) gli Autori evidenziano come la Suprema Corte ha affermato che <<La libertà di credere in una religione è

assoluta come stabilito dal Primo Emendamento. Tuttavia, la libertà di agire sulla base delle proprie convinzioni religiose "rimane soggetta alle norme per la protezione della società>>.
Nelle conclusioni gli Autori evidenziano come <<I prerequisiti relativi alle vaccinazioni in età scolare sono stati un fattore fondamentale nella prevenzione e controllo delle malattie prevenibili da vaccino negli Stati Uniti. Il loro fondamento costituzionale si basa sul potere politico dello Stato così come sulla dottrina detta parens patriae. Non esiste un diritto costituzionale all'esenzione sia su base religiosa che filosofica a questi prerequisiti, benché la maggior parte degli stati permette esenzioni religiosi e molti esenzioni filosofiche>>.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica nella Mozione "L'importanza delle Vaccinazioni" (155) evidenzia come << i vaccini costituiscano una delle misure preventive più efficaci, con un rapporto rischi / benefici particolarmente positivo e con un valore non solo sanitario, ma etico intrinseco assai rilevante. Di conseguenza, il CNB ritiene urgente richiamare l'attenzione della società italiana sul valore di un'assunzione di responsabilità personale e sociale e invita il Governo, le Regioni e le Istituzioni competenti, a moltiplicare gli sforzi perché le vaccinazioni, sia obbligatorie sia raccomandate, raggiungano una copertura appropriata (95%). In particolare, è necessario mobilitare i medici e le strutture sanitarie del territorio e promuovere efficaci campagne d'informazione, comunicazione ed educazione finalizzate a illustrare l'importanza delle vaccinazioni a livello individuale e collettivo e a richiamare i cittadini a scelte consapevoli e corrette nel proprio stesso interesse. A tale proposito non si può non stigmatizzare il diffondersi di falsità e pregiudizi, ad esempio quelli riguardanti l'esistenza di una presunta correlazione tra vaccinazioni e insorgere dell'autismo, ipotesi invece destituita di qualsiasi fondamento scientifico, come è stato nuovamente dimostrato in uno studio recente. Va ricordato ed evidenziato che per ragioni di comprovata sicurezza ed efficacia, i vaccini sono annoverati tra le misure cui attribuire priorità nella pianificazione degli interventi di copertura sanitaria della popolazione>>.
Ancora il Comitato sottolinea che <<La circostanza che essi siano destinati per lo più ai bambini, introduce inoltre un importante fattore di equità poiché consente la protezione di una categoria di soggetti vulnerabili. Del resto, le vaccinazioni prescritte rientrano nella responsabilità genitoriale secondo il criterio dell'interesse superiore del fanciullo e del suo diritto ad essere vaccinato. Conseguenza del rifiuto è un aumento del rischio dei bambini a frequentare molteplici ambienti (ospedale, scuola, palestre, piscine, ambienti ludici pubblici e privati, ecc.) che diventano rischiosi proprio a causa del rifiuto. Soprattutto vengono messi in serio pericolo i soggetti più vulnerabili che per ragioni mediche non possono vaccinarsi>>.

Allo scopo di sostenere corretti livelli di copertura vaccinale il Comitato Nazionale per la Bioetica propone alcune raccomandazioni, tra le quali l'effettuazione di campagne nazionali di promozione e informazione sulle vaccinazioni basate su una consolidata documentazione scientifica, comprendenti una comunicazione efficace sui siti internet e un'accurata informazione a livello individuale, al fine di rendere consapevole il cittadino sia delle strategie in atto sia dei benefici attesi a fronte dei rischi possibili; l'effettuazione di campagne d'informazione e aggiornamento per le strutture sanitarie, i medici curanti, i pediatri di famiglia e gli operatori coinvolti nella somministrazione dei vaccini, nonché gli operatori scolastici; di centri specializzati dedicati specificatamente alle vaccinazioni dei soggetti maggiormente a rischio; l'introduzione di modalità organizzative più efficaci, con l'obiettivo anche di superare le differenze ancora presenti nei diversi contesti regionali italiani nel rispetto dei principi costituzionali; l'osservanza dell'obbligo a un'adeguata profilassi vaccinale da parte degli operatori sanitari e del personale impegnato nelle scuole di ogni ordine e grado e, comunque, nei luoghi maggiormente frequentati dai bambini, in funzione della loro specifica attività; l'impegno, in particolare dei medici e pediatri di base, a fornire un'adeguata consulenza sull'offerta vaccinale ai propri assistiti; un monitoraggio continuo dell'omessa vaccinazione sia a livello nazionale che di singolo Comune, allo scopo di identificare il cosiddetto fenomeno dell'esitazione vaccinale, incoraggiando queste persone ad un corretto percorso vaccinale e di evidenziare eventuali insufficienze nella copertura vaccinale, in particolare nei bambini.
La Mozione si conclude con la seguente affermazione << In conclusione, il Comitato ritiene che debbano essere fatti tutti gli sforzi per raggiungere e mantenere una copertura vaccinale ottimale attraverso

programmi di educazione pubblica e degli operatori sanitari, non escludendo l'obbligatorietà in casi di emergenza>>.
Lo stesso Comitato in un precedente documento (156) aveva sottolineato l'importanza delle vaccinazioni nei confronti della salute individuale e collettiva e pertanto, <<L'obbligo di vaccinazione, in questo senso, non si fonda soltanto sul diritto alla salute (art. 32 della Costituzione), ma anche sui doveri di solidarietà (art. 2 della Costituzione)>>. Il documento evidenzia la necessità di garantire una corretta informazione sui rischi e i benefici delle vaccinazioni, in grado di contribuire a ridurre la percezione del pericolo, che a volte porta al rifiuto ingiustificato della vaccinazione, soprattutto per quanto riguarda la popolazione infantile. Nel parere vengono manifestati dubbi sulla legittimità dell'obiezione di coscienza nei confronti delle vaccinazioni obbligatorie, quando esse siano richieste per la tutela della salute individuale e collettiva e non vi siano altri metodi per tutelare questo bene. Infine, il Comitato auspica un incentivo alla promozione della cultura della salute, che in prospettiva potrebbe portare all'abolizione della obbligatorietà delle vaccinazioni, nel caso in cui l'adesione spontanea della popolazione lo consentisse.

Un documento della Commissione Europea (157) riporta i risultati di un'analisi condotta sull'efficacia delle politiche di obbligo o di raccomandazione vaccinale, attraverso l'analisi comparativa dei tassi di vaccinazione contro poliomielite, morbillo e vaccini contenenti anti pertosse nei paesi dell'Unione Europea (EU) e dell'Area Economica Europea (EEA). I dati utilizzati sono quelli relativi alla copertura vaccinale nell'infanzia nei paesi EU/EEA ripresi dal sito ufficiale dell'UNICEF.
Nelle conclusioni lo studio evidenzia come <<*benché i dati presentati non possano fornire la definitiva evidenza dell'efficacia o inefficacia dei programmi di vaccinazione obbligatoria sui tassi di copertura vaccinale, tuttavia dimostrano che l'approccio obbligatorio non sembra essere rilevante nel determinare il tasso di copertura vaccinale infantile nei paesi EU/EEA*>>

Uno studio condotto dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, prima dell'allargamento dell'obbligo a dieci vaccini (158) ha voluto esaminare il potenziale impatto di un allargamento dell'obbligo vaccinale tra i requisiti necessari per l'accesso ai servizi per l'infanzia e in particolare al nido. Lo studio ha analizzato i dati sul numero di posti e di utenti dei servizi per l'infanzia (ISTAT) e i dati sulle coperture vaccinali. La simulazione è stata condotta sui dati derivati dalla Regione Emilia-Romagna, che è stata la prima ad approvare il provvedimento dell'obbligo vaccinale per i nidi ed è la Regione con la maggiore disponibilità di posti. Gli Autori hanno ipotizzato l'esistenza tra i bimbi dei nidi di una copertura vaccinale pre-intervento pari a quella rilevata dall'AUSL. Sulla base di questi dati è stata, quindi, stimata la copertura vaccinale potenzialmente ottenibile in presenza di un obbligo che limita
l'accesso ai servizi ai soli bambini vaccinati.
La stima del potenziale impatto è stata effettuata sia per le vaccinazioni obbligatorie che per quella antimorbillo.
Lo studio presenta interessanti dati relativi alla variazione della copertura vaccinale a 24 mesi nella coorte nata nel 2008 (anno con il più alto valore di copertura vaccinale a livello italiano) e in quella del 2013 (ultimo disponibile al momento dello studio) per antipolio (scelta come indice delle vaccinazioni obbligatorie) e antimorbillosa, riportando altresì il confronto tra le copertura vaccinali a 24 e 36 mesi per le stesse vaccinazioni nella coorte del 2012, nelle 21 Regioni e Provincie autonome italiane.
Il confronto tra percentuale di vaccinati per antipoliomielite tra i nati nel 2008 vs 2013 (96,3 vs 93,4%) si evidenzia una riduzione in tutte le regioni, eccetto Calabria e Basilicata. La riduzione della copertura vaccinale per il morbillo è più marcata, sia a livello nazionale (-5,3%), che a livello delle singole regioni.

Nella pagina seguente riportiamo la tabella riassuntiva presentata dagli Autori.

Tabella I. Coperture vaccinali a 24 mesi per il vaccino contro la poliomielite e contro il morbillo nelle coorti di nascita 2008 e 2013, e coperture a 24 e 36 mesi della coorte 2012 (Ministero della Salute, 2015).

	Poliomielite				Morbillo			
	2008	2013	2012		2008	2013	2012	
Regione	24	24	24	36	24	24	24	36
Piemonte	96,6	95,2	96,2	96,2	93,2	88,7	90,6	91,0
Valle D'Aosta	95,8	93,4	90,6	94,5	87,3	82,3	77,6	83,2
Lombardia	97,4	93,5	95,0	96,3	94,9	90,3	89,5	92,9
Prov. Auton. Bolzano	n.d.	87,5	88,5	91,1	n.d.	68,8	68,8	75,7
Prov. Auton. Trento	96,2	92,8	92,7	93,1	88,9	84,6	84,2	86,0
Veneto	95,6	91,3	91,7	92,3	91,8	87,2	87,1	88,5
Friuli Venezia Giulia	96,2	90,4	92,2	92,3	92,0	82,0	83,5	85,1
Liguria	97,6	94,6	95,7	96,3	88,9	81,5	82,8	85,1
Emilia-Romagna	96,7	94,0	94,8	95,4	93,1	87,2	88,3	90,0
Toscana	96,1	95,0	95,4	94,2	95,1	88,7	89,3	89,3
Umbria	98,5	93,9	95,9	95,8	93,1	87,5	89,0	90,1
Marche	97,2	92,0	93,7	95,0	92,7	79,9	81,4	84,6
Lazio	97,2	95,3	97,6	99,0	90,9	84,5	88,5	92,2
Abruzzo	97,5	95,7	96,6	96,6	92,4	84,2	85,7	87,8
Molise	99,0	94,3	96,6	96,4	93,6	77,4	86,3	84,1
Campania	93,4	91,3	93,2	93,5	81,0	80,8	83,7	85,9
Puglia	97,7	93,8	94,6	95,7	93,4	84,2	85,1	88,1
Basilicata	98,0	97,8	98,8	98,6	89,6	90,3	90,0	91,2
Calabria	92,2	95,3	96,1	96,2	83,9	84,3	83,2	84,5
Sicilia	94,3	91,9	93,5	94,5	87,7	79,2	84,0	88,6
Sardegna	96,7	95,1	96,1	96,0	87,7	87,7	88,6	89,6
Media Italia	**96,3**	**93,4**	**94,7**	**95,4**	**90,6**	**85,3**	**86,7**	**89,2**

Le differenze negative (diminuzione) nelle coperture a 36 mesi in alcune Regioni possono essere spiegate con un uso di un denominatore differente tra i vari anni o a un sistema diverso di calcolo o a fenomeni di migrazione (arrivo di soggetti non vaccinati da altre aree). **N.d.**: non disponibile.

Lo studio, pur rimarcando che è costituito da una simulazione, riporta come <<*I dati presentati indicano come il solo inserimento delle vaccinazioni come requisito per l'accesso ai servizi dell'infanzia potrebbe avere un impatto modesto nell'aumentare le CV (coperture vaccinali) regionali per le vaccinazioni obbligatorie, e scarso per la CV del morbillo. Mentre per le realtà territoriali più carenti l'esito potrebbe essere più positivo in termini assoluti (numero di bambini vaccinati), ma comunque non sufficiente a raggiungere e mantenere il 95% delle CV*>>. Gli Autori evidenziano quindi come <<*Seppure sia modesto l'impatto stimato sulle CV con l'introduzione della nuova obbligatorietà, va riconosciuta la finalità di tutelare la salute dei bambini che accedono al nido e in particolare per quei bambini non vaccinati per motivi di salute. Tuttavia per tutti i bambini non vaccinati il pericolo maggiore è rappresentato attualmente dalla mancata vaccinazione contro pertosse e morbillo, a tutt'oggi escluse dall'obbligo di legge. Un'eventuale estensione a questi due vaccini potrebbe tutelare la salute di tutti i frequentanti il nido e in particolare dei più fragili, con due importanti limitazioni: che si tratterebbe in ogni caso di una percentuale*

minoritaria della popolazione (con un massimo del 26% in Emilia-Romagna), e quindi rimane prioritario garantire un'adeguata CV di tutti i bambini, e che per queste due malattie appare sempre più essenziale la vaccinazione degli adulti, come mantenimento della copertura tramite l'adesione ai richiami periodici (pertosse) e come recupero degli adolescenti e adulti precedentemente non immunizzati per vaccino o infezione (morbillo). Proprio l'epidemia attualmente in corso in Italia evidenzia come il 76% dei casi abbia un'età maggiore di 14 anni e il 50% maggiore di 27 anni e che il 10% dei casi è rappresentato da operatori sanitari>> e, ancora come << le stime operate dai ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità confermano come, in mancanza di un recupero degli adolescenti e dei giovani adulti non vaccinati, sia necessario mantenere per lungo tempo CV maggiori del 95% nei bambini per poter raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione del morbillo. Nel contesto attuale, la tutela derivante da un'eventuale obbligo della vaccinazione antimorbillo per l'accesso al nido sarebbe limitata al tempo della permanenza nella struttura (sempre che il personale sia vaccinato o già immune). I bambini fragili (non vaccinati per problemi di salute) sarebbero comunque esposti al rischio di contagio a causa delle CV non ottimali nella popolazione e al possibile contatto con adulti non vaccinati, in famiglia o nei luoghi di cura. In tale contesto l'obbligo vaccinale in qualsiasi comunità per l'infanzia non dovrebbe esimere gli educatori>>.

Infine gli Autori osservano come <<*altri fattori, oltre all'obbligo, possono determinare l'adesione alla profilassi vaccinale e che interventi organizzativi, strategie di informazione, comunicazione, offerta pro-attiva possono avere un'efficacia maggiore che non la sua imposizione per l'accesso ai servizi dell'infanzia*>> e come <<*Le misure coercitive dovrebbero essere un'extrema ratio, da attivare in presenza di un pericolo concreto e imminente per la salute dei singoli e della comunità e in mancanza di possibili alternative. Il rischio associato alla sola introduzione di un nuovo obbligo è di semplificare eccessivamente una realtà complessa, che necessita di un approccio multimodale di informazione, formazione e responsabilizzazione di tutti (anche degli operatori sanitari e sociali e degli educatori che nella maggioranza non si vaccina o non si è vaccinato a suo tempo, come i recenti casi di morbillo documentano), di attenzione, di tempi e di spazi di ascolto e intervento*>>.

9. Informazione, consenso e vaccinazioni

Come è noto le finalità della legge 31 luglio 2017 n. 119, sono quelle di « *i assicurare la tutela della salute pubblica e il mantenimento di adeguate condizioni di sicurezza epidemiologica in termini di profilassi e di copertura vaccinale, nonché di garantire il conseguimento degli obiettivi prioritari del Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017/2019, di cui all'intesa sancita dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano in data 19 gennaio 2017, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 41 del 18 febbraio 2017, ed il rispetto degli obblighi assunti a livello europeo ed internazionale*». Su queste premesse, l'art. 1, comma 1, prevede, per i minori fino a sedici anni di età, dieci vaccinazioni obbligatorie e gratuite. Di queste, sei (anti-pertosse, Haemophilus influenzae tipo b., morbillo, rosolia, parotite e varicella) non erano previste dalla normativa previgente (legge 6 giugno 1939, n. 891, recante «Obbligatorietà della vaccinazione antidifterica»; legge 5 marzo 1963, n. 292, recante «Vaccinazione antitetanica obbligatoria»; legge 4 febbraio 1966, n. 51, recante «Obbligatorietà della vaccinazione antipoliomielitica»; legge 27 maggio 1991, n. 165, recante «Obbligatorietà della vaccinazione contro l'epatite virale B»). L'obbligo è escluso in caso di avvenuta immunizzazione a seguito di malattia naturale, nonché di pericolo per la salute in relazione a specifiche condizioni cliniche, da documentare nei modi stabiliti, rispettivamente, dallo stesso art. 1, ai commi 2 e 3. I commi 4 e 5 dell'art. 1 e i successivi artt. 3, 4 e 5 istituiscono un sistema di controlli e sanzioni volto a garantire il rispetto dell'obbligo vaccinale, anche in relazione all'accesso dei minori alle istituzioni scolastiche ed educative. In caso di inosservanza dell'obbligo, è comminata (art. 1, comma 4) a carico dei genitori esercenti la responsabilità genitoriale, dei tutori e dei soggetti affidatari ai sensi delle legge 4 maggio 1983 n. 184, la sanzione amministrativa pecuniaria da 100 a 500 euro, salvo che gli stessi provvedano, a seguito di contestazione della competente azienda sanitaria locale (ASL), nel termine ivi indicato, a fare somministrare al minore il vaccino o la prima dose del ciclo vaccinale (e, in questo caso, purché il ciclo sia completato nei tempi stabiliti in relazione all'età del minore). Alla scadenza del termine, l'ASL è tenuta a segnalare l'inadempimento alla Procura della Repubblica presso il Tribunale per i minorenni, per gli eventuali adempimenti di competenza (art. 1, comma 5).

Fra le varie problematiche sottese a questa novella particolare rilievo, come evidenziato peraltro dalla recente sentenza (5/2018) della Corte Costituzionale, assume il rapporto esistente fra libertà di autodeterminazione individuale nelle scelte inerenti alle cure sanitarie e la tutela della salute individuale e collettiva (tutelate dall'art. 32 Cost.)[1] , ovvero, nello specifico, il ruolo assunto dall'interesse del minore, da perseguirsi anzitutto nell'esercizio del diritto-dovere dei genitori di adottare le condotte idonee a proteggere la salute dei figli (artt. 30 e 31 Cost.), garantendo però che tale libertà non determini scelte potenzialmente pregiudizievoli per la salute del minore (sul punto, ad esempio, ordinanza n. 262 del 2004): in poche parole il diritto di scegliere se, quando e come curarsi e, quindi, anche il diritto di non curarsi e, per quanto qui interessa, di rifiutare la vaccinazione. La Corte, in merito, sottolinea come la difesa statale non nega questa libertà, ma osserva che anch'essa, come tutte le altre, incontra il limite dell'altrui diritto: nel caso, dell'altrui diritto alla salute, nella dimensione individuale e sociale. Questo limite, quando viene in rilievo, normalmente richiede un equo e ragionevole contemperamento tra i diritti contrapposti; ma può anche, «in caso di accertata incompatibilità e con le dovute garanzie, comportare la compressione o, comunque, la limitazione del diritto individuale», come stabilito dallo stesso art. 32 Cost. nel suo secondo comma. Di questi principi ha fatto più volte applicazione la Corte costituzionale (è richiamata in particolare la sentenza n. 258 del 1994, insieme ai precedenti ivi citati e alla successiva sentenza n. 107 del 2012), ritenendo l'obbligo vaccinale costituzionalmente legittimo, perché esso tutela la salute sia individuale sia collettiva e perché il sacrificio dell'autodeterminazione di ciascuno si giustifica proprio e solo in presenza di

[1] L'art. 32 Cost. postula il necessario contemperamento del diritto alla salute del singolo (anche nel suo contenuto di libertà di cura) con il coesistente e reciproco diritto degli altri e con l'interesse della collettività (sentenza n. 268 del 2017), nonché, nel caso di vaccinazioni obbligatorie, con l'interesse del bambino, che esige tutela anche nei confronti dei genitori che non adempiono ai loro compiti di cura (ex multis, sentenza n. 258 del 1994).

rischi per gli altri. Il contemperamento di questi molteplici principi lascia spazio alla discrezionalità del legislatore nella scelta delle modalità attraverso le quali assicurare una prevenzione efficace dalle malattie infettive, potendo egli selezionare talora la tecnica della raccomandazione, talaltra quella dell'obbligo, nonché, nel secondo caso, calibrare variamente le misure, anche sanzionatorie, volte a garantire l'effettività dell'obbligo. Questa discrezionalità deve essere esercitata alla luce delle diverse condizioni sanitarie ed epidemiologiche, accertate dalle autorità preposte (sentenza n. 268 del 2017), e delle acquisizioni, sempre in evoluzione, della ricerca medica, che debbono guidare il legislatore nell'esercizio delle sue scelte in materia (così, la giurisprudenza costante di questa Corte sin dalla fondamentale sentenza n. 282 del 2002). In particolare, la Corte ha precisato che la legge impositiva di un trattamento sanitario non è incompatibile con l'art. 32 Cost. se il trattamento è 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; se si prevede che esso non incida negativamente sullo stato di salute di colui che è obbligato, salvo che per quelle sole conseguenze che appaiano normali e, pertanto, tollerabili; e se, nell'ipotesi di danno ulteriore, sia prevista comunque la corresponsione di una equa indennità in favore del danneggiato, e ciò a prescindere dalla parallela tutela risarcitoria (sentenze n. 258 del 1994 e n. 307 del 1990). In conclusione, secondo la Corte Costituzionale la scelta del legislatore statale non può essere censurata sul piano della ragionevolezza per aver indebitamente e sproporzionatamente sacrificato la libera autodeterminazione individuale in vista della tutela degli altri beni costituzionali coinvolti. Nel nuovo assetto normativo, basato, come si è detto sull'obbligatorietà (giuridica), il legislatore in sede di conversione ha ritenuto di dover preservare un adeguato spazio per un rapporto con i cittadini basato sull'informazione, sul confronto e sulla persuasione: in caso di mancata osservanza dell'obbligo vaccinale, l'art. 1 comma 4 del decreto-legge n. 73 del 2017, come convertito, prevede un procedimento volto in primo luogo a fornire ai genitori (o agli esercenti la potestà genitoriale) ulteriori informazioni sulle vaccinazioni e a sollecitarne l'effettuazione. A tale scopo, il legislatore ha inserito un apposito colloquio tra le autorità sanitarie e i genitori, istituendo un momento di incontro personale, strumento particolarmente favorevole alla comprensione reciproca, alla persuasione e all'adesione consapevole; solo al termine di tale procedimento, e previa concessione di un adeguato termine, potranno essere inflitte le sanzioni amministrative previste, peraltro assai mitigate in seguito agli emendamenti introdotti in sede di conversione.

Detto ciò, rimane tuttavia aperto il problema del consenso al trattamento vaccinale. Non essendo possibile, nell'economia di queste pagine, entrare nel merito del dibattito sull'informazione e costruzione della consapevolezza genitoriale e sociale dell'utilità pubblica dei vaccini nell'era della globalizzazione, ricordando, in merito, che non sempre i movimenti NoVax sono radicati sulla base di informazioni di carattere scientifico autorevole, o non sempre i diversi motivi ideologici sottostanti sono bilanciati con le autorevoli informazioni medico-scientifiche, al fine di cercare un equilibrio tra i vari interessi e tutelare al meglio il diritto fondamentale della salute, riteniamo comunque utile fare queste nostre brevi osservazioni a riguardo. Ricordiamo, infatti, come 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. In tale senso le sentenze giudiziarie della Suprema Corte di Cassazione e le disposizioni internazionali in campo sanitario (Convenzione di Oviedo, Carta dei Diritti del Malato, ecc.) sono concordi, pertanto la corretta informazione è presupposto imprescindibile perché l'adesione alla vaccinazione sia ragionata e consapevole. Affinché l'interessato e/o i genitori/tutori (in caso di minori e di incapaci) possano esprimere il loro valido consenso, è quindi necessario che nel corso

del colloquio prevaccinale e con l'ausilio di materiale informativo scritto e precedentemente fornito siano loro offerte informazioni chiare e corrette in relazione a: benefici attesi dalla vaccinazione; possibili complicanze della malattia che si intende prevenire con la vaccinazione; eventuali rischi legati alla vaccinazione; tipologie di vaccini disponibili e loro caratteristiche; consapevolezza delle resistenze alle vaccinazioni. Quindi, atto preliminare deve essere il processo informativo, modalità di comunicazione bidirezionale che accompagna e sostiene il percorso di cura. L'art.35 del CDM 2014 prevede che l'acquisizione del consenso o del dissenso sia un atto di "specifica ed esclusiva competenza del medico non delegabile", precisando che il medico non inizia né prosegue "in procedure diagnostiche e/o interventi terapeutici" senza avere acquisito il consenso informato o in presenza di dissenso informato. Il colloquio e il consenso o l'eventuale dissenso devono essere registrati in cartella vaccinale cartacea o informatizzata cui va allegata la modulistica sottoscritta dalla persona assistita. Il rifiuto da parte dell'avente diritto - persona assistita / genitore / rappresentante legale – trova fondamento nell'ordinamento italiano nel diritto alla salute/volontarietà delle cure (art. 32 Cost. -art. 33 L. 838/78), nel diritto alla libertà personale (art. 13 e 2 Cost) e all'autodeterminazione (sancito dall'art. 35 CDM 2014): "Il medico non intraprende né prosegue in procedure diagnostiche e/o interventi terapeutici senza la preliminare acquisizione del consenso informato o in presenza di dissenso informato". La dichiarazione di rifiuto dovrà inoltre contenere espressa dichiarazione da parte dell'interessato e/o i genitori/tutori (in caso di minori e di incapaci) di aver compreso le informazioni ricevute riguardo alla vaccinazione proposta e rifiutata. Il punto focale della questione vaccinazioni, ovvero il tema dell'adesione o del rifiuto consapevole alle stesse, non può, pertanto, essere ridotto ad una costruzione formale di moduli, dalla variegata denominazione e contenuto, che negano qualsiasi rilievo al processo di acquisizione di informazione da parte della persona e di formazione di un giudizio proprio, che invece, rappresenta il presupposto fondamentale ed imprescindibile di ogni consenso che possa dirsi informato. Infatti la costruzione formale di questi moduli sembra essere stata concepita, allo stato dei fatti, senza tener conto di quanto già sottolineato in merito al disposto della legge n. 833 del 1978 istitutiva del servizio sanitario nazionale, il cui articolo 33, recante le norme per gli accertamenti ed i trattamenti sanitari volontari e obbligatori, recita che "gli accertamenti e i trattamenti sanitari obbligatori di cui ai precedenti commi -ed il primo comma contempla" quelli espressamente previsti da leggi dello Stato"- devono essere accompagnati da iniziative rivolte ad assicurare il consenso e la partecipazione da parte di chi vi è obbligato". In questo senso, pertanto nessun modello informativo di per sé può avere valenza di consenso informato ovvero di scelta consapevole, rendendosi necessaria, invece, la promozione di qualsivoglia iniziativa volta ad assicurare la partecipazione della persona. Ricordiamo, in merito, che la comunicazione in Sanità pubblica rappresenta, in generale, lo strumento fondamentale ed imprescindibile per una partecipazione responsabile e condivisa al processo di cura da parte del cittadino e questo tipo di approccio appare in linea, sul piano squisitamente etico, con quanto previsto all'art. 5 della convenzione di Oviedo del 4/4/1997(ratificata con L. 145/2001): "Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero e informato. Questa persona riceve innanzitutto una informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell'intervento e sulle sue conseguenze e i suoi rischi. La persona interessata può, in qualsiasi momento, liberamente ritirare il proprio consenso".

Proprio all'interno di questa tematica sembra muoversi il motivo principale dei contrasti al decreto-legge che, infatti, appare fondamentalmente identificabile con il carattere coercitivo che sembra urtare contro la sensibilità pubblica ormai da tempo orientata a considerare i vaccini come raccomandati, lasciando loro il compito e la responsabilità della scelta finale. Riguardo al tema in discussione la pratica del dissenso informato e motivato appare, in realtà, del tutto legittima, poiché la profilassi vaccinale non rappresenta, anche nella vigenza del decreto Lorenzin, un trattamento sanitario obbligatorio (cfr. Corte Costituzionale, Sentenza 132 del 1992), che prevede il ricorso alla forza pubblica per la sua esecuzione coattiva, bensì una misura di prevenzione delle malattie che trova ragione nella indubbia utilità ed efficacia del presidio vaccinale, la cui somministrazione, tuttavia, rappresentando un presidio terapeutico, non può essere difforme dalla volontà dei genitori di voler vaccinare o meno il proprio figlio. Una eventuale richiesta di esonero, infatti, alla luce dell'attuale ordinamento normativo e giuridico, risulta prevista dalla legge e non comporta, allo stato attuale, l'effettuazione di un trattamento sanitario obbligatorio e coercitivo. Riteniamo

utile ricordare in merito che, l'espressione "trattamento sanitario obbligatorio" viene spesso erroneamente identificata esclusivamente con il procedimento previsto per la malattia mentale, mentre deve essere più ampiamente riferita a una serie di situazioni più articolate la più frequente delle quali è rappresentata dalle vaccinazioni obbligatorie. Pur essendo i trattamenti sanitari assolutamente volontari, la norma prevede la possibilità di trattamenti sanitari obbligatori, che possono essere classificati come coercitivi o non coercitivi, quest'ultimi "meramente obbligatori"; mentre i primi possono essere imposti con la forza, i secondi no. Sebbene alcune vaccinazioni indicate dalla norma sono da considerarsi obbligatorie per tutti i nuovi nati, esse, pur costituendo dei veri e propri trattamenti sanitari obbligatori, non possono essere ritenuti "coercibili", cioè non possono essere imposti, allo stato attuale, con l'utilizzo della forza da parte dell'autorità sanitaria. Infatti va chiarito che le vaccinazioni, seppur obbligatorie, non possono essere considerate, in caso di rifiuto alla loro effettuazione, alla stregua di un trattamento sanitario obbligatorio che sia anche coercitivo, in quanto tale trattamento è un atto di tipo medico e giuridico, che consente l'imposizione di determinati accertamenti e terapie, come nel caso di un soggetto affetto da malattia mentale che richiede trattamenti sanitari urgenti in assenza di accettazione delle cure. Le vaccinazioni, invece, sono trattamenti sanitari che intendono prevenire l'insorgenza di malattie infettive nel soggetto sottoposto e, pertanto, non sono da ritenersi, a seguito di interventi legislativi e giurisprudenziali, in nessun caso coercitive (esecuzione coattiva dell'atto sanitario della vaccinazione).
Come abbiamo già accennato il problema principale sorge proprio in merito al bilanciamento degli interessi costituzionalmente garantiti, cioè fino a che punto può essere sacrificato il diritto dell'individuo per l'interesse della collettività.
A ben vedere si potrebbe ritenere interesse della collettività una vaccinazione obbligatoria durante un'epidemia conclamata e accertata, ma in caso di vaccinazioni pediatriche "ordinarie", il diritto a non ricevere un trattamento c.d. preventivo dovrebbe assolutamente essere considerato preminente rispetto ad un generico e mero interesse della collettività in quanto, pur rappresentando la vaccinazione un interesse anche per la collettività il dovere di solidarietà, come sottolineato dalla Corte Costituzionale, "non può essere spinto a sino a postulare il sacrificio della salute di ciascuno per la tutela della salute degli altri". Tuttavia, la stessa giurisprudenza, se da una parte ha riconosciuto il dovere del genitore di tutelare la salute del minore quale causa giustificatrice dell'inottemperanza all'obbligo vaccinale, dall'altra ha chiarito a più riprese come il rifiuto alle vaccinazioni può considerarsi lecito e legittimo unicamente laddove da "fatti concreti" sia desumibile un pericolo reale per il minore (Corte cost., n. 262/2004). In particolare, la giurisprudenza di legittimità ha precisato come la concretezza del pericolo vada accertata caso per caso, e che la circostanza secondo cui nella famiglia d'origine si sia già verificata un'ipotesi di danno da vaccinazione non costituisce elemento idoneo a giustificare l'inottemperanza all'obbligo vaccinale (Cass. civ., n. 5877/2004).
A riguardo è, infine, importante ricordare che l'obiezione vaccinale potrebbe esporre i genitori alle sanzioni pecuniarie previste dal decreto, ma che comunque l'autorità sanitaria non potrà, allo stato vigente, imporre in modo coattivo la vaccinazione, che, nel caso specifico, potrebbe eventualmente essere imposta solamente a seguito dell'accertamento di una condotta genitoriale irresponsabile, ovvero di "cattiva genitorialità", che rappresenta la indefettibile giustificazione del provvedimento di affievolimento della potestà genitoriale con cui è possibile procedere alla vaccinazione del figlio, pur permanendo la contraria volontà dei genitori o di uno di questi, strada questa, tuttavia, come abbiamo già accennato, di non agevole percorso. Risulta pertanto evidente come, allo stato attuale, in assenza di una specifica presa di posizione normativa, non è possibile attuare un intervento sanitario coatto nel caso di dissenso alle vaccinazioni obbligatorie.

Conclusioni

I vaccini hanno svolto e svolgono tuttora un ruolo fondamentale nella lotta contro le malattie infettive, garantendo una drastica riduzione dei casi di infezione e malattia e delle possibili gravi complicanze ed esiti permanenti.
I vaccini risultano, inoltre, fondamentali nella protezione dei soggetti, bambini ed adulti, più suscettibili di fronte al rischio infettivo, sia tramite la diretta vaccinazione, quando possibile, sia tramite il cosiddetto effetto gregge, cioè la possibilità di proteggere indirettamente il soggetto più debole che non può vaccinarsi mediante uno scudo contro l'agente patogeno, formato dai soggetti vaccinati ed immuni.
Questo effetto gregge (herd immunity) non è uguale per tutti i vaccini e per alcuni non risulta possibile. Pertanto, la percentuale di soggetti vaccinati necessaria per dare luogo ad un effetto gregge può variare da vaccino a vaccino, principalmente in base alle caratteristiche intrinseche del vaccino e alle caratteristiche dell'agente biologico contro il quale il vaccino è diretto.
L'efficacia dei vaccini, come di qualsiasi altro farmaco, non può essere del 100%, e a priori non risulta possibile stabilire l'efficacia di ogni specifico vaccino nel singolo individuo, ma questo non deve costituire elemento per rifiutare la vaccinazione, anzi i soggetti che non rispondono alle vaccinazioni sono tra coloro che possono giovarsi del fatto che nella maggioranza dei casi gli individui rispondono in modo efficace alle vaccinazioni.
I vaccini sono tra i farmaci con il maggiore profilo di sicurezza.
I vaccini sono sottoposti a numerosi studi pre e post marketing.
Uno dei sistemi maggiormente in grado di mantenere un attento e costante controllo sulla sicurezza dei vaccini è quello della segnalazione spontanea degli eventi avversi. In Italia come nelle principali nazioni industrializzate è attivo un sistema di segnalazione spontanea degli eventi avversi di tipo passivo. Il sistema italiano di farmacovigilanza (Vigifarmaco dell'Agenzia nazionale del farmaco – AIFA) è inserito nel più ampio database europeo (Eudravigilance), che raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci autorizzati nell'Area economica Europea. L'AIFA è, inoltre, in collegamento con il database dell'OMS (Vigibase). Questo sistema che permette una immediata condivisione dei dati sui possibili eventi avversi da vaccini, oltre che allargare il controllo sulla sicurezza dei vaccini stessi, garantisce la possibilità di un rapido intervento a livello internazionale in caso di segnali di possibili reazioni gravi da vaccino.
Evidentemente, come per qualsiasi farmaco biologicamente attivo, cioè efficace, i vaccini possono avere degli effetti collaterali. Nella maggior parte dei casi questi effetti sono lievi. Gli effetti avversi gravi sono rari e nella maggior parte dei casi si risolvono senza esiti permanenti. In ogni caso gli effetti avversi dei vaccini risultano essere notevolmente più rari delle possibili conseguenze delle malattie infettive contro le quali sono utilizzati.
È necessario tenere ben distinti i possibili eventi avversi (AEFI), cioè qualsiasi evento negativo per la salute temporalmente successivo ad una vaccinazione dagli effetti collaterali. Infatti, gli eventi avversi devono essere sottoposti ad un'attenta valutazione da parte di gruppi di esperti per essere giudicati correlati causalmente alla vaccinazione effettuata.
I report delle banche dati pubbliche o private, appartenenti cioè alle società farmaceutiche, che registrano gli eventi avversi non possono essere utilizzati come documentazione di effetti collaterali da vaccino senza che sia stata effettuata la valutazione degli esperti. Non è corretto utilizzare questi dati per segnalare gli stessi come effetti collaterali direttamente correlati alle vaccinazioni.
La maggior parte dei timori e delle polemiche interessanti i vaccini non sono basate su dati scientificamente accertati e, anzi, spesso i dati scientifici sono utilizzati in modo parziale o addirittura scorretto da persone od organizzazioni che per vari motivi si dichiarano contro le vaccinazioni.
È indubbio che negli ultimi anni vi sia stato un calo nell'adesione dei cittadini alle vaccinazioni, si tratta di un fenomeno certamente non solo italiano.
Nella maggior parte dei casi si tratta di una mancata adesione ai programmi vaccinali nazionali a causa del fenomeno definito di "esitazione vaccinale", mentre un reale e precostituito rifiuto delle vaccinazioni riguarda solo una piccola percentuale di questa mancata adesione vaccinale.

Per contrastare il fenomeno dell'esitazione vaccinale è necessario che il mondo scientifico e sanitario dedichi tempo a spiegare ai cittadini le indicazioni, i vantaggi e i possibili rischi delle vaccinazioni, senza dare per scontata l'accettazione del pensiero scientifico solo in quanto tale.
Nel tentativo di attuare un sempre più attento controllo dei possibili eventi avversi appare necessario implementare i sistemi di sorveglianza, anche mediante una approfondita formazione sugli operatori ed una sensibilizzazione di tutti i soggetti interessati alle vaccinazioni. Rendendo, altresì, disponibili chiare e semplici modalità su come e quando eseguire le segnalazioni di evento avverso. Risulta, inoltre, certamente utile fornire agli operatori sanitari interessati un report periodico sull'andamento della situazione vaccinale.
In questo senso quanto attuato dalla Regione Veneto, nonché il sistema informatizzato utilizzato da Canale verde, potrebbe essere un utile modello da esportare in altre regioni.
Per contrastare altri motivi dell'esitazione vaccinale risulta necessario uno sforzo maggiore, anche in termini di tempo dedicato, del personale sanitario verso una corretta informazione al cittadino in merito ai rischi delle vaccinazioni (effetti collaterali, reazioni avverse) e ai Servizi cui rivolgersi nel caso di comparsa di effetti avversi potenzialmente legati ai vaccini.
L'atto vaccinale, pur apparendo un atto semplice necessita di una specifica formazione del personale sanitario addetto e di un luogo e di tempo idoneo per essere eseguito nella maggior sicurezza possibile.
Appare, inoltre, opportuno che i corsi universitari di medicina e comunque tutti quelli relativi alle professioni sanitarie prevedano una specifica formazione sui vaccini e sulle vaccinazioni.
Le vaccinazioni non interessano solo il soggetto sottoposto a vaccinazione ma, come visto, possono avere una ricaduta su tutta la popolazione e in particolare sui soggetti più fragili. In questo senso l'adesione vaccinale rappresenta non solo un atto di prevenzione personale ma, in base allo specifico vaccino, può rivestire anche un senso etico e civico al fine della protezione dei terzi.
L'aspetto etico impegna in primo luogo il personale sanitario.
In particolare il Medico nei confronti delle vaccinazioni deve agire tenendo ben presenti alcuni obblighi del proprio codice deontologico (159): *Art. 3 Doveri del medico (Dovere del medico è la tutela della vita, della salute fisica e psichica dell'Uomo e il sollievo dalla sofferenza nel rispetto della libertà e della dignità della persona umana, senza distinzioni di età, di sesso, di etnia, di religione, di nazionalità, di condizione sociale, di ideologia, in tempo di pace e in tempo di guerra, quali che siano le condizioni istituzionali o sociali nelle quali opera. La salute è intesa nell'accezione più ampia del termine, come condizione cioè di benessere fisico e psichico della persona; Art. 4 Libertà e indipendenza della professione: L'esercizio della medicina è fondato sulla libertà e sull'indipendenza della professione che costituiscono diritto inalienabile del medico. Il medico nell'esercizio della professione deve attenersi alle conoscenze scientifiche e ispirarsi ai valori etici della professione, assumendo come principio il rispetto della vita, della salute fisica e psichica, della libertà e della dignità della persona; non deve soggiacere a interessi, imposizioni e suggestioni di qualsiasi natura … ; Art. 6 Qualità professionale e gestionale: Il medico agisce secondo il principio di efficacia delle cure nel rispetto dell'autonomia della persona tenendo conto dell'uso appropriato delle risorse. Il medico è tenuto a collaborare alla eliminazione di ogni forma di discriminazione in campo sanitario, al fine di garantire a tutti i cittadini stesse opportunità di accesso, disponibilità, utilizzazione e qualità delle cure; Art. 13 Prescrizione e trattamento terapeutico: La prescrizione di un accertamento diagnostico e/o di una terapia impegna la diretta responsabilità professionale ed etica del medico e non può che far seguito a una diagnosi circostanziata o, quantomeno, a un fondato sospetto diagnostico. Su tale presupposto al medico è riconosciuta autonomia nella programmazione, nella scelta e nella applicazione di ogni presidio diagnostico e terapeutico, anche in regime di ricovero, fatta salva la libertà del paziente di rifiutarle e di assumersi la responsabilità del rifiuto stesso. Le prescrizioni e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche tenuto conto dell'uso appropriato delle risorse, sempre perseguendo il beneficio del paziente secondo criteri di equità. Il medico è tenuto a una adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e delle reazioni individuali prevedibili, nonché delle caratteristiche di impiego dei mezzi diagnostici e terapeutici e deve adeguare, nell'interesse del paziente, le sue decisioni ai dati scientifici accreditati o alle evidenze metodologicamente fondate …; Art. 14 Sicurezza del paziente e prevenzione del rischio clinico: Il medico opera al fine di garantire le più idonee condizioni di sicurezza del paziente e contribuire all'adeguamento dell'organizzazione*

sanitaria, alla prevenzione e gestione del rischio clinico anche attraverso la rilevazione, segnalazione e valutazione degli errori al fine del miglioramento della qualità delle cure. Il medico al tal fine deve utilizzare tutti gli strumenti disponibili per comprendere le cause di un evento avverso e mettere in atto i comportamenti necessari per evitarne la ripetizione; tali strumenti costituiscono esclusiva riflessione tecnico-professionale, riservata, volta alla identificazione dei rischi, alla correzione delle procedure e alla modifica dei comportamenti; Art. 32 Doveri del medico nei confronti dei soggetti fragili: Il medico deve impegnarsi a tutelare il minore, l'anziano e il disabile, in particolare quando ritenga che l'ambiente, familiare o extrafamiliare, nel quale vivono, non sia sufficientemente sollecito alla cura della loro salute, ovvero sia sede di maltrattamenti fisici o psichici, violenze o abusi sessuali, fatti salvi gli obblighi di segnalazione previsti dalla legge. Il medico deve adoperarsi, in qualsiasi circostanza, perché il minore possa fruire di quanto necessario a un armonico sviluppo psico-fisico e affinché allo stesso, all'anziano e al disabile siano garantite qualità e dignità di vita, ponendo particolare attenzione alla tutela dei diritti degli assistiti non autosufficienti sul piano psico-fisico o sociale, qualora vi sia incapacità manifesta di intendere e di volere, ancorché non legalmente dichiarata. Il medico, in caso di opposizione dei legali rappresentanti alla necessaria cura dei minori e degli incapaci, deve ricorrere alla competente autorità giudiziaria; Art. 33 Informazione al cittadino: Il medico deve fornire al paziente la più idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostico-terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate. Il medico dovrà comunicare con il soggetto tenendo conto delle sue capacità di comprensione, al fine di promuoverne la massima partecipazione alle scelte decisionali e l'adesione alle proposte diagnostico-terapeutiche. Ogni ulteriore richiesta di informazione da parte del paziente deve essere soddisfatta. Il medico deve, altresì, soddisfare le richieste di informazione del cittadino in tema di prevenzione …; Art. 35 Acquisizione del consenso: Il medico non deve intraprendere attività diagnostica e/o terapeutica senza l'acquisizione del consenso esplicito e informato del paziente. … In ogni caso, in presenza di documentato rifiuto di persona capace, il medico deve desistere dai conseguenti atti diagnostici e/o curativi, non essendo consentito alcun trattamento medico contro la volontà della persona; Art. 51 Obblighi del medico: In caso di trattamento sanitario obbligatorio il medico non deve richiedere o porre in essere misure coattive, salvo casi di effettiva necessità, nel rispetto della dignità della persona e nei limiti previsti dalla legge … .

Come abbiamo visto la politica dell'obbligo vaccinale è adottata in modo diverso e non omogeneo nelle diverse nazioni e, talora, all'interno di uno stesso stato. Studi condotti nei paesi dell'area europea hanno rilevato come un approccio obbligatorio non sembri essere rilevante nel determinare il tasso di copertura vaccinale infantile nei paesi EU/EEA.
Certamente l'attuale epidemia di morbillo costituisce una situazione di emergenza. Tuttavia, la obbligatorietà vaccinale dovrebbe essere valutata nel tempo, tenuto conto dell'andamento epidemiologico della malattia e della entità della copertura vaccinale, tali da porre, eventualmente, termine all'obbligo. Tale strategia è stata prevista dalle nuove norme, ma limitatamente a morbillo, pertosse, rosolia e varicella e non per le altre malattie mentre sarebbe auspicabile fosse estesa a tutte.
Ma al di là di queste valutazioni i dati di letteratura anche internazionale evidenziano come non sempre l'obbligo vaccinale sia in grado di determinare un'efficace ripresa della copertura vaccinale.
Il Comitato Nazionale per la Bioetica nella Mozione L'importanza delle Vaccinazioni (24 aprile 2015) evidenzia come << il Comitato ritiene che debbano essere fatti tutti gli sforzi per raggiungere e mantenere una copertura vaccinale ottimale attraverso programmi di educazione pubblica e degli operatori sanitari, non escludendo l'obbligatorietà in casi di emergenza>>. Nella stessa Mozione il Comitato per la Bioetica raccomanda alcuni interventi a sostegno di una corretta copertura vaccinale, tra i quali << l'osservanza dell'obbligo a un'adeguata profilassi vaccinale da parte degli operatori sanitari e del personale impegnato nelle scuole di ogni ordine e grado e, comunque, nei luoghi maggiormente frequentati dai bambini, in funzione della loro specifica attività>>. L'obbligo vaccinale di alcuni gruppi a particolare rischio rappresenta, tra l'altro, una modalità scelta da alcuni stati per estendere la protezione da vaccinazioni.

Sintetiche valutazioni conclusive

I vaccini rappresentano un efficace e sicuro mezzo di prevenzione di molte malattie infettive, anche se non tutti i vaccini oggi in uso presentano un'efficacia ottimale. L'efficacia dei vaccini risulta di solito molto buona (70-98%), salvo, come detto, in alcuni casi, ad esempio il vaccino antitubercolare (BCG) e il vaccino antinfluenzale.

I vaccini sono sottoposti ad accurati controlli di produzione e relativamente ai possibili eventi avversi, sia in fase pre marketing sia in post marketing e sono dunque tra i farmaci più controllati.

Il rapporto tra sicurezza/rischio del vaccino è molto alto; il rapporto rischio di malattia infettiva (per sé e per gli altri) e rischio connesso all'uso del vaccino è certamente e ampiamente a favore dei vaccini.

Come tutti i farmaci efficaci i vaccini possono comunque causare effetti collaterali, i più frequenti dei quali sono effetti locali o sistemici di scarsa importanza clinica e del tutto transitori. Raramente o molto raramente è possibile la comparsa di effetti collaterali gravi.

Anche per tale motivo la vaccinazione - che di per sé rappresenta un atto indubbiamente semplice- richiede invece tempi e modalità di somministrazione idonei e ben definiti, in modo particolare nel caso delle vaccinazioni infantili.

La corretta informazione sulle indicazioni e i possibili rischi del vaccino e della malattia prevenibile da vaccino è sempre un atto essenziale e irrinunciabile.

Il fenomeno dell'"esitazione" vaccinale sia a livello di vaccinazioni infantili che dell'adulto deve essere affrontato sul piano di una corretta e completa informazione.

Una recente revisione sistematica della Cochrane Collaboration (160) 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 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'attuale normativa italiana prevede che l'obbligo vaccinale debba essere rivalutato nel tempo, tenuto conto dell'andamento epidemiologico della malattia e dell'entità della copertura vaccinale, in modo tale da porre, eventualmente, termine all'obbligo. Tale strategia, oggi prevista limitatamente alle vaccinazioni anti morbillo, pertosse, rosolia e varicella, potrebbe essere utilmente estesa anche alle altre vaccinazioni obbligatorie, mantenendo un ampio e attento sistema di offerta vaccinale attiva.

Bibliografia

1) Assessment Report of the Global Vaccine Action Plan World Health Organization 2017.
2) Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. Bulletin of the World Health Organization February 2008, 86.
3) OMS Immunization – www.who.int/topics/immunization/en/).
4) Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019 17 gennaio 2017.
5) www.epicentro.iss.it.
6) WHO International Health Regulations and Emergency Committees. Online Q&A June 2016.
7) WHO 2005 Strengthening health security by implementing the International Health Regulations.
8) OMS – Ambiente e Sanità. Quaderni di Sanità Pubblica, n. 50, 1987.
9) Regolamento CE n. 1488/94 della Commissione del 28/06/1994.
10) Ministero del Lavoro – Circolare 28/07/1996 n. 21.
11) Public health in crisis affected populations. A practical guide for decision-makers. Checchi F. et al. Commissioned and published by the Humanitarian Practice Network at ODI HPN Network Paper Number 61 December 2007.
12) Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. Stat Methods Med Res. 1993;2(1):23-41.
13) Hamer WH The Milroy lectures on epidemic disease in England; the evidence of variability and of persistency of type. Delivered before the Royal College of Physicians of London, March 1st, 6th, and 8th, Bedford Press, 1906.
14) Fox JP et al. Herd immunity: basic concept and relevance to public health immunization practices. Am J Epidemiol. 1971 Sep;94(3):179-89.
15) FINE PEM Herd immunity: history, theory, practice. Epidemiol. Rev. 1993. 15;2: 265-302.
16) WHO/V&B/01.40 Distr.: General UNICEF/PD/Measles/01.
17) Surveillance Guidelines for Measles and Congenital Rubella Infection in the WHO European Region WHO 2003.
18) WHO Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire 28 august 2009, 84th year / 28 août 2009, 84e année WHO -Position-Paper-Measles.
19) WHO Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire 15 july 2011, 86th year / 15 juiLLET 2011, 86e année WHO-Position-Paper-Rubella.
20) Global measles and rubella strategic plan: 2012-2020. World Health Organization 2012.
21) European Vaccine Action Plan 2015–2020 (EVAP) World Health Organization 2014.
22) Gíria M. et al. Report on the measles situation in Portugal. Eurosurveillance, Volume 13, Issue 42, 16/Oct/2008.
23) Trmal J. et al. Report on a measles epidemic in the Ústí nad Labem Region. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2015 Sep;64(3):139-45.
24) Smetana J. et al. Decreasing Seroprevalence of Measles Antibodies after Vaccination – Possible Gap in Measles Protection in Adults in the Czech Republic. PloS One. 2017 Jan 13;12(1).
25) Aragon T. Epidemiologic concepts for the prevention and control of microbial threat. CIDER Spring Lecture Series, 2005. Center for Infectious Disease Preparedness UC Berkeley School of Public Health.
26) Nokes DJ, Anderson RM. Vaccine safety versus vaccine efficacy in mass mmunization programmes. Lancet. 1991 Nov 23;338(8778):1309-12.
27) Centers for Disease Control and Prevention and the World Health Organization – History and Epidemiology of Global Smallpox Eradication March 2015.
28) Biggerstaff M et al. (2014) Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: A systematic review of the literature BMC Infectious Diseases. 14: 480.
29) Wallinga J, Teunis P (2004) Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures American Journal of Epidemiology. 160 (6): 509–16.

30) Althaus, C. L. (2014). “Estimating the Reproduction Number of Ebola Virus (EBOV) During the 2014 Outbreak in West Africa”. PloS Currents.
31) Luman ET et al. National, state and urban-area vaccination-coverage levels among children aged
32) 19-35 months, United States, 1999. Am J Prev Med. 2001 May;20(4 Suppl):88-153.
33) Jiles RB et al. Vaccination coverage among children enrolled in Head Start programs or day care facilities or entering school. In: CDC surveillance summaries (September 22). MMWR 2000;49(no. SS-9):27–38.
34) Milligan GN, Alan DT Barrett Vaccinology: An Essential Guide. Wiley Blackwell February 2015.
35) The Spread and Eradication of Smallpox – www.cdc.gov/smallpox/history.
36) La storia dell’eradicazione del vaiolo – www.epicentro.iss.it/problemi/vaiolo/Vaiolo.
37) Regione Emilia Romagna A.S.R. Dossier 123-2006 Epidemie di infezioni correlate all’assistenza sanitaria. Sorveglianza e controllo. Rischio Infettivo Bologna, 2006.
38) Measles Mumps, and Rubella (MMR) Vaccination: Information for Healthcare Professionals – www.cdc.gov/vaccines/vpd/mmr.
39) www.cdc.gov/vaccines/vac-gen.
40) www.cdc.gov/pertussis.
41) Kim T.H. Vaccine herd effect. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2011; 43: 683–689.
42) www.cdc.gov/vaccines/vpd/dtap-tdap-td/hcp.
43) www.who.int/immunization/diseases/tetanus.
44) www.cdc.gov/tetanus.
45) HWO/IVB DATABASE 2017 194 WHO Members State data as of 19 July 2017.
46) Sorveglianza poliomielite – www.salute.gov.it.
47) www.cdc.gov/vaccines/vpd/polio.
48) www.who.int/mediacentre/factsheets.
49) www.cdc.gov/flu.
50) Kim T.H. Vaccine herd effect. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2011; 43: 683–689.
51) www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening.
52) Rashid H, Khandaker G, Booy R. Vaccination and herd immunity: what more do we know? Curr Opin Infect Dis. 2012 Jun;25(3):243-9.
53) Fine P, Eames K, Heymann DL. “Herd immunity”: a rough guide. Clin Infect Dis. 2011 Apr 1;52(7):911-6.
54) Quadri-Sheriff M et al. The role of herd immunity in parents’ decision to vaccinate children: a systematic review. Pediatrics. 2012 Sep;130(3):522-30.
55) WHO Immunization coverage. Fact sheet Updated July 2017.
56) www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data.
57) Coperture vaccinali nell’infanzia e nell’adolescenza. Anno 2015 Servizio Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare Regione Emilia-Romagna, Bologna ottobre 2016.
58) Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015.
59) Immunization monitoring surveillance data Summary. www.who.int/immunization/monitoringsurveillance.
60) Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie Progetto @SCO/Tetano.
61) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), Istituto Superiore di Sanità – Epidemiologia dell’epatite B in Italia dopo l’introduzione della vaccinazione universale per HBV.
62) www.cdc.gov/hepatitis/hbv.
63) Salisbury M et al. Vaccine programmes and policies British Medical Bulletin 2002;62: 201–211.
64) Verani JR Case-control vaccine effectiveness studies: Data collection, analysis and reporting results. Vaccine 2017 Jun 5;35(25):3303-3308.

65) Siegrist, C.A. (2008). Vaccine immunology. In Vaccines, S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, and P.A. Offit, eds. Philadelphia, PA: Elsevier Inc, pp. 17–36).
66) CDC. Measles, mumps, and rubella—vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1998;47(No. RR-8).
67) Plotkin SA, Rubin SA. Mumps vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines. 5th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2008:435–65.
68) Galazka AM et al. Mumps and mumps vaccine: a global review. Bull World Health Organ 1999;77: 3–14.
69) Hersh BS et al. Mumps outbreak in a highly vaccinated population. J Pediatr 1991;119: 187–93.
70) Cheek JE et al. Mumps outbreak in a highly vaccinated school population: evidence for large-scale vaccination failure. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149: 774–8.
71) Schaffzin JK et al. Effectiveness of previous mumps vaccination during a summer camp outbreak. Pediatrics 2007;120: e862–8.
72) Marin M et al. Mumps vaccination coverage and vaccine effectiveness in a large outbreak among college students—Iowa, 2006. Vaccine 2008; 26:3601–7.
73) Plotkin SA, Reef SE. Rubella vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. Vacciness 5th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2008:735–71.
74) de Valk H, Rebière I. Epidemic of rubella: evaluation of the vaccine efficacy on the ground. Saint Maurice, France: Réseau National de Santé Publique; 1998:1–52.
75) Weibel RE et al. Clinical and laboratory studies of combined live measles, mumps, and rubella vaccines using the RA 27/3 rubella virus. Proc Soc Exp Biol Med 1980;165: 323–6).
76) www.cdc.gov/vaccines/vpd/varicella.
77) CDC. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2007;56 (No. RR-4).
78) Seward JF et al. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review. J Infect Dis 2008;197(Suppl): S82–9.
79) Shapiro ED et al. Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. J Infect Dis 2011; 203:312–315.
80) Merck & Co., Inc. VARIVAX [Package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 1995.
81) Vázquez M. et al. Effectiveness Over Time of Varicella Vaccine. JAMA. 2004;291(7):851-855.
82) Seward J.F. et al. Contagiousness of Varicella in Vaccinated Cases. A Household Contact Study. JAMA. 2004;292(6):704-708.
83) Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione. Maggio 2017.
84) Health Technology Assessment Della Vaccinazione Contro Meningococco B. Italian Journal of Public Health. QIJPH – 2013, Volume 2, Number 13.
85) www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening.
86) Dienstag JL et al. Hepatitis B vaccine in health-care personnel: safety, immunogenicity, and indicators of efficacy. Ann Intern Med 1984;101: 34–40.
87) Francis DP et al. The prevention of hepatitis B with vaccine: report of the Centers for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men. Ann Intern Med 1982; 97:362–6.
88) Averhoff F et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccines: implications for persons at occupational risk for hepatitis B virus infection. Am J Prev Med 1998;15: 1–8.
89) Shaw FE Jr et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. Vaccine 1989;7: 425–30.
90) Weber DJ et al. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. JAMA 1985;254: 3187–9.
91) Wood RC et al. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. JAMA 1993;270: 2935–9.

92) MMWR Recommendations and Reports Immunization of Health-Care Personnel Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommendations and Reports / Vol. 60 / No. 7 November 25, 2011.
93) MMWR Recommendations and Reports Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 19, 2006 / 55/ RR07);1-23.
94) CDC Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness, 2005-2017. www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm.
95) www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectivenessqa.htm.
96) Immunization Action Coalition – www.vaccineinformation.org.
97) Ward JI et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. N Engl J Med 2005; 353:1555–63.
98) Rank C et al. Pertussis vaccine effectiveness after mass immunization of high school students in Australia. Pediatr Infect Dis J 2009;28: 152–3.
99) Wei SC et al. Effectiveness of adolescent and adult tetanus, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine (Tdap) against pertussis. Clin Infect Dis 2010;51: 315–321.
100) www.cdc.gov/vaccines/vpd/dtap-tdap-td.
101) About Hib Vaccines – www.cdc.gov/vaccines/vpd/hib/hcp.
MMWR Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and
102) Children — Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). December 10, 2010 / Vol. 59 / No. RR-11.
103) www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp.
104) www.cdc.gov/vaccines/vpd/polio.
105) www.cdc.gov/vaccines/vpd/rotavirus.
106) www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/.
107) Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Definition and application of terms of vaccine pharmacovigilance (report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance). Genève: CIOMS; 2012.
108) Morbillo in Italia: bollettino settimanale. Aggiornamento del 12 dicembre 2017. Fonte: Sistema di Sorveglianza Integrata Morbillo e Rosolia.
109) Filia A. et al. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 – What is making elimination so difficult? Eurosurveillance, Volume 22, Issue 37, 14 September 2017.
110) Europe observes a 4-fold increase in measles cases in 2017 compared to previous year. 20 February 2018.
111) WHO EpiData, No. 1/2018.
112) Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (Second edition). Geneva: World Health Organization; 2018.
113) Global vaccine safety blueprint. Immunization, Vaccines and Biologicals WHO/IVB/12.07 World Health Organization February 2012.
114) Causality assessment of adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. WHO/HIS/EMP/QSS. MARCH 2013.
115) Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs – Report of CIOMS Working Group III. Geneva, WHO, 1995.
116) IOM (Institute of Medicine). 2012. Adverse effects of vaccines: Evidence and causality. Washington, DC: The National Academies Press.
117) Bester JC Measles and Measles Vaccination: A Review. JAMA Pediatr. 2016 Dec 1;170(12):1209-1215.

118) Document Immunization safety surveillance: guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization (Second Edition) World Health Organization 2013.
119) Vaccine safety messages (frequency of AEFIs). WHO Regional Office for Europe 2015.
120) ECDC TECHNICAL REPORT Immunisation information systems in the EU and EEA. Results of a survey on implementation and system characteristics. Stockholm, April 2017.
121) Agenzia Italiana del Farmaco AIFA La vaccinovigilanza in Italia: ruolo e obiettivi 18 aprile 2017.
122) AIFA Agenzia Italiana del Farmaco Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2014-2015 www.agenziafarmaco.gov.it
123) AIFA Agenzia Italiana del Farmaco Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2016 www.agenziafarmaco.gov.it.
124) AIFA Agenzia Italiana del Farmaco Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione www.agenziafarmaco.gov.it.
125) Bergvall T. et. Al. VigiGrade: A Tool to Identify Well-Documented Individual Case Reports and Highlight Systematic Data Quality Issues. Drug Saf 2014; 37:65-77.
126) Regione Veneto Programma Regionale Di Consulenza Prevaccinale e Sorveglianza degli Eventi Avversi a Vaccinazione "Canale Verde" XX RELAZIONE SULL'ATTIVITA' DEL "CANALE VERDE" DATI RELATIVI AL 2016. 30 Giugno 2017.
127) Regione Emilia-Romagna Assessorato Politiche per la Salute Coperture vaccinali nell'infanzia e nell'adolescenza Anno 2015 Servizio Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare Regione Emilia-Romagna, Bologna ottobre 2016.
128) Shaikh MF et al. Acute brachial neuritis following influenza vaccination. BMJ Case Rep. 2012 Nov 28;2012.
129) Ahmed SS et al. Narcolepsy, 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. J Autoimmun. 2014 May; 50:1-11.
130) Duffy J et al. Narcolepsy and influenza A(H1N1) pandemic 2009 vaccination in the United States. Neurology. 2014 Nov 11;83(20):1823-30.
131) Barker CI, Snape MD Pandemic influenza A H1N1 vaccines and narcolepsy: vaccine safety surveillance in action. Lancet Infect Dis. 2014 Mar;14(3):227-38.
132) AM Gatti, S Montanari New Quality Control Investigations on Vaccines: Micro and Nanocontamination (International Journal of Vaccines & Vaccination Volume 4 Issue 1 – 2017).
133) Nanoparticelle negli alimenti ed effetti sulla salute umana. Revisione critica della letteratura scientifica pubblicata al Novembre 2007. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri febbraio 2008.
134) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) Etude comparative de recherche de particules et éléments dans des vaccins et autres produits de santé injectables. Note de Synthèse 16-A-0238, mai 2016.
135) Mitkus RJ et al. Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. Vaccine 29 (2011) 9538-9543.
136) Glanz JM et al. Cumulative and episodic vaccine aluminum exposure in a population-based cohort of young children. Vaccine. 2015 Nov 27;33(48):6736-44.
137) F. Giovanetti Vaccinazioni pediatriche: le domande difficili – Secondo aggiornamento, giugno 2017; www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/VacciniControindicazioni Precauzioni.
138) ACIP. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. 2011;60 (RR02):1-60 www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf.
139) American Academy of Pediatrics Red Book, 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th Edition (2015).
140) www.cdc.gov/vaccines/parents/parent-questions.
141) Too Many Vaccines? What you should know. Q&A Volume 3, Spring 2015 The Children Hospital of Philadelphia Vaccine Education Center.

142) www.vaccinarsi.org/domande-frequenti.
143) WHO Recommendations Regarding Vaccine Hesitancy. Vaccine 33 (2015) 4155–4156.
144) European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid literature review on motivating hesitant population groups in Europe to vaccinate. Stockholm: ECDC; 2015.
145) European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine hesitancy among healthcare workers and their patients in Europe – A qualitative study. Stockholm: ECDC; 2015.
146) HproImmune toolkit: the piloting experience in Italy (Rota F.C., Alfonsi V. Reaparto Epidemiologia delle Malattie infettive CNEPSS/ISS luglio 2014 - www.hproimmune.eu.
147) Le vaccinazioni per gli adulti alcune indicazioni per sensibilizzare la popolazione e miglioramenti organizzativi e gestionali per facilitare l'accesso. Il caso della vaccinazione antipneumococcica. A cura di Federsanità ANCI.
148) Regione Veneto Indagine sui determinanti del rifiuto dell'offerta vaccinale in Regione Veneto Report finale Giugno 2011.
149) DJ Opel The Architecture of Provider-Parent Vaccine Discussions at Health Supervision Visits. Pediatrics Vol.132, Number 6, December 2013.
150) Gli ambulatori vaccinali: la qualità percepita dai cittadini. Dicembre 2014 Servizio Sanità Pubblica – Direzione Generale Sanità e Politiche sociali Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia-Romagna.
151) Regione Emilia-Romagna Coperture vaccinali nell'infanzia e nell'adolescenza. Anno 2015 Servizio Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare Regione Emilia-Romagna, Bologna ottobre 2016.
152) ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI Rapporto: I Vaccini 12 maggio 2017.
153) Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: results of the VENICE 2010 survey on the ways of implementing national vaccination programmes - www.eurosurveillance.org.
154) L. Barraza et al. The Latest in Vaccine Policies: Selected Issues in School Vaccinations, Healthcare Worker Vaccinations, and Pharmacist Vaccination Authority Laws. The Journal of Law, Medicine & Ethics, 45 S1 (2017): 16-19.
155) Presidenza del Consiglio dei Ministri Comitato Nazionale per la Bioetica - Mozione L'importanza delle Vaccinazioni - 24 aprile 2015.
156) Presidenza del Consiglio dei Ministri Comitato Nazionale per la Bioetica – Le Vaccinazioni – 22 settembre 1995.
157) ASSET Action plan on Science in Society related issues in Epidemics and Total pandemics – European Commission Compulsory vaccination and rates of coverage immunization in Europe.
158) Obbligo vaccinale e potenziale impatto per l'accesso ai servizi per l'infanzia. A. Clavenna, M. Bonati Ric&Pra 2017;33(3):102-111 Il Pensiero Scientifico Editore.
159) Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Bologna Codice di Deontologia Medica approvato con Delibera 45 del 13 Febbraio 2007.
160) Jacobson Vann JC et al. Patient reminder and recall interventions to improve immunization rates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 1. Art. No.: CD003941. DOI: 10.1002/14651858.CD003941.pub3.

CONSIGLIO DIRETTIVO DELL'ORDINE

DEI MEDICI-CHIRURGHI E ODONTOIATRI DELLA PROVINCIA DI BOLOGNA

SEDUTA del 9 giugno 2017

Delibera n. 93

OGGETTO: Commissione vaccini: integrazione.

L'anno duemiladiciasette del giorno 9 del mese di giugno alle ore venti e quarantacinque si è riunito il Consiglio Direttivo così composto:

		Presenti	**Assenti**
Presidente	Dott. Giancarlo Pizza	**X**	
Vice Presidente	Dott. Andrea Dugato	**X**	
Segretario	Dott. Vittorio Lodi	**X**	
Tesoriere	Dott. Oscar Fini	**X**	
Consigliere	Dott.ssa Margherita Arcieri	**X**	
Consigliere	Dott. Luigi Bagnoli		**X**
Consigliere	Dott. Massimo Balbi		**X**
Consigliere	Dott. Franco Benetti	**X**	
Consigliere	Prof. Davide Festi	**X**	
Consigliere	Dott. Giuseppe Iafelice	**X**	
Consigliere	Dott. Salvatore Lumia	**X**	
Consigliere	Prof. Maurilio Marcacci	**X**	
Consigliere	Dott. Alessandro Nobili	**X**	
Consigliere	Prof. Stefano Pileri		**X**
Consigliere	Dott. Antonio Santoro		**X**
Consigliere	Dott. Luca Ortensi		**X**
Consigliere	Dott. Sebastiano Pantaleoni		**X**

Sono presenti n. 11 Consiglieri, assenti n. 6

Il Presidente, preso atto della sussistenza del numero legale, dichiara aperta la seduta.

IL CONSIGLIO DIRETTIVO

- Preso atto del dibattito in corso nel nostro Paese sul tema delle vaccinazioni della prima infanzia che vede posizioni contrapposte relativamente alla necessità ed eventuale estensione del numero di vaccini da rendere obbligatori;
- Preso atto di una crescente resistenza delle famiglie a procedere alla vaccinazione della prole in tenera età a causa, a loro dire, di una insufficiente informazione intorno alla reale necessità di sottoporsi alla pratica vaccinale e alla insufficiente informazione sugli effetti collaterali potenzialmente prevedibili;
- Preso atto del crescente numero di medici che mettono in discussione l'obbligatorietà della pratica vaccinale se estesa a molti vaccini;
- Preso atto della necessità, per questo Ordine, di intraprendere un'approfondita analisi dei fenomeni sopra descritti al fine di avere una sorta di "linee-guida" da utilizzarsi da parte della Commissione Medica ai fini della graduazione dell'impatto sul codice deontologico da parte di medici che eventualmente sconsigliano la pratica vaccinale;
- Preso atto che alcuni Componenti la Commissione hanno ritenuto di non poter continuare la collaborazione per motivi vari;
- Preso atto della adesione pervenuta da altri Medici iscritti presso questo Ordine e precisamente dott.ssa Paola Dallacasa, dott. Giuseppe Iafelice, Prof. Antonio Vittorino Gaddi, Prof. Massimo Masi, dott. Stelio Stella;
- Preso atto della accettazione di collaborazione pervenuta dall'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri di Verona (allegate e parte integrante della presente delibera lett. Prot. In uscita n. 1436/GP/cb del 26.5.2017 e in entrata n.0003137/U del 29.5.2017) che provvedeva a nominare, quale Componente la Commissione il proprio Esperto in ambito vaccini, il dott. Massimo Valsecchi, Presidente del Comitato scientifico del Programma di Riferimento Regionale di Epidemiologia Ambientale" affidato al Dipartimento di Prevenzione dell'Azienda ULSS n. 20, Verona, Regione Veneto.
- Preso atto dell'ingresso nella Commissione dell'Ordine dei Medici di Verona;
- All'unanimità dei voti

DELIBERA

- Di confermare la “Commissione Vaccini”, quale Organo di ausilio alle decisioni dei Consigli Direttivi degli Ordini dei Medici di Bologna e Verona, affidandone il coordinamento al Dott. Vittorio Lodi – Consigliere Segretario dell’Ordine di Bologna e composta dai dottori:
- Dott. Alessandro Ballestrazzi, Pediatra di Libera Scelta
- Dott.ssa Paola Dallacasa, Pediatra già direttrice di U.O. di Pediatria
- Prof. Massimo Masi, Pediatra e Immunologo, già Direttore di U.O. di Pediatria
- Prof. Antonio Vittorino Gaddi, Cardiologo, Geriatra
- Dott. Giuseppe Iafelice, Consigliere e Oncologo
- Dott. Stelio Stella, Psichiatra, già direttore di U.O. di Psichiatria
- Prof. Antonio Faggioli, già Ufficiale Sanitario Comune di Bologna
- Dott. Paolo Roberti di Sarsina, Psichiatra
- Prof. Domenico Vasapollo, Medico Legale
- Avv. Alberto Santoli, Consulente legale dell’Ordine
- Dott. Massimo Valsecchi, Igienista e medico del Lavoro

Con i seguenti compiti:

a) Analisi della letteratura scientifica
b) Analisi della teoria dell’immunità di gregge
c) Analisi dei vantaggi/svantaggi in capo alla obbligatorietà
d) Effetti collaterali immediati e a distanza
e) Legislazione nazionale e concorrente
f) Proposte di incontri con medici e famiglie
g) Legislazione di Paesi esteri e percentuali vaccinazioni

IL SEGRETARIO — IL PRESIDENTE

(Dott. Vittorio Lodi) — (Dott. Giancarlo Pizza)