

SCIENZA E VACCINAZIONI

PLAUSIBILITÀ, EVIDENZE, DEONTOLOGIA

Paolo Bellavite

Medico chirurgo, specialista in Ematologia, Diplomato in Statistica Sanitaria e Epidemiologia,
Cultore della materia di Patologia Generale, Università degli Studi di Verona.

Email: paolo.bellavite@univr.it

Edizione riveduta, implementata e corretta (14/06/2017)



(Edward Jenner che somministra il vaccino antivaioloso)

SOMMARIO

| | |
|---|-----|
| (Edward Jenner che somministra il vaccino antivaioloso)..... | 1 |
| Curriculum sintetico dell'autore | 4 |
| INTRODUZIONE..... | 5 |
| 1. PLAUSIBILITÀ, EFFETTIVITÀ ED EFFICACIA DEI VACCINI..... | 9 |
| Plausibilità biologica e teorie scientifiche | 10 |
| Epidemiologia..... | 11 |
| Effettività ed efficacia..... | 16 |
| Perché il vaccino di solito non è (provato come) un farmaco | 32 |
| Il calendario e altre politiche vaccinali..... | 34 |
| 2. EFFETTO “GREGGE” ED OBBLIGO VACCINALE | 44 |
| Quale evidenza? | 45 |
| La teoria e le prove..... | 48 |
| Problemi epidemiologici complessi | 64 |
| 3. SICUREZZA O INNOCUITÀ? | 72 |
| Cosa richiedono le normative? | 73 |
| Sicurezza non vuol dire innocuità | 75 |
| Effetti avversi, rari?..... | 76 |
| Stato di salute dei bambini non vaccinati | 99 |
| Ancora sull'autismo | 101 |
| Costi e benefici..... | 110 |
| 4. I MEDICI, LE VACCINAZIONI E I “TRATTAMENTI DI PROVATA EFFICACIA” | 113 |
| Perché la medicina non è (solo) una scienza esatta | 118 |
| Trattamenti di provata efficacia e medicine complementari | 126 |
| Medicina integrata | 132 |
| Raccomandazioni, obblighi o sanzioni? | 138 |
| Scienza e società: alleanza o conflitto? | 145 |
| Conflitti di interesse in medicina | 151 |
| Salute individuale e salute collettiva | 162 |

| | |
|---|-----|
| 5. INFORMAZIONE E ATTUALITA' | 169 |
| Allarmismi, ottimismo e distorsioni..... | 170 |
| Conflitti più aspri..... | 183 |
| Il ruolo dell'informazione e le bufale..... | 184 |
| L'“epidemia” di morbillo del 2017 | 190 |
| 6. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE | 200 |
| Alcune proposte | 204 |
| Bibliografia | 206 |

Curriculum sintetico dell'autore

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

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

INTRODUZIONE

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

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

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

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

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

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

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

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

Questo scritto è "work in progress" e probabilmente non è esente da imperfezioni e ripetizioni, per cui l'autore si scusa con i lettori. Eventuali osservazioni critiche, di natura esclusivamente tecnica,

possibilmente brevi e corredate di bibliografia, possono essere inviate per posta elettronica all'autore, il quale ringrazia anticipatamente e si riserva di tenerne conto in successive edizioni.

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

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

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

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

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

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

1. PLAUSIBILITÀ, EFFETTIVITÀ ED EFFICACIA DEI VACCINI



(Dal sito VaccinarSi)²

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

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

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

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

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

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

Plausibilità biologica e teorie scientifiche

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

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

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

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

Epidemiologia

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

Andamento storico

I dati del CDC americano⁵ descrivono l'evoluzione storica delle patologie e della medicina nel secolo XX. I morti per malattie infettive sono diminuiti notevolmente negli Stati Uniti nel corso del secolo (Figura 1).

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

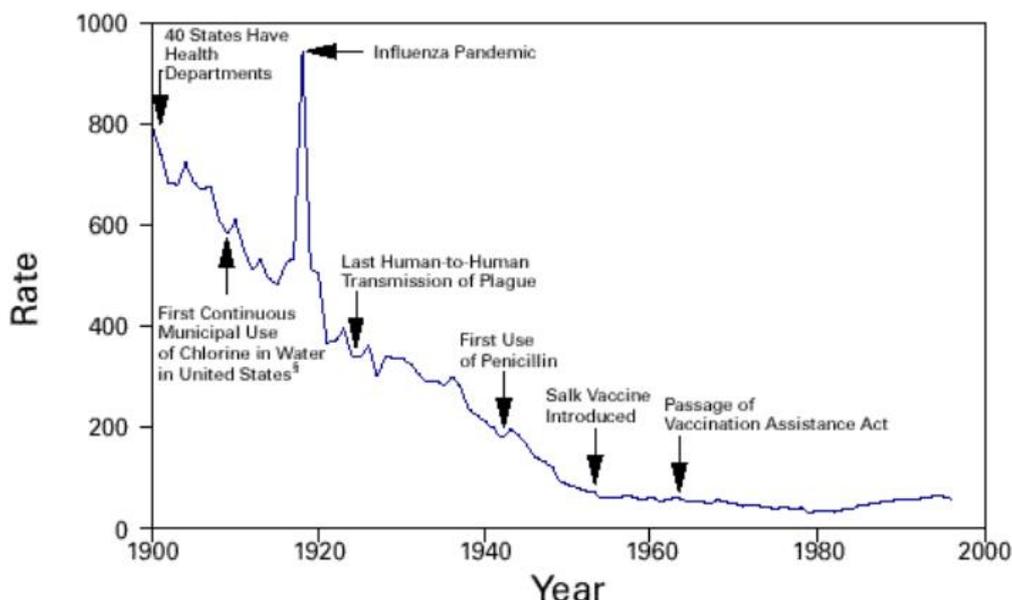
A questo declino di mortalità ha contribuito un forte calo della mortalità infantile: nel 1900, il 30,4% di tutti i decessi si è verificato tra i bambini di età inferiore a 5 anni; nel 1997, tale percentuale era solo l'1,4%. Nel 1900, le tre principali cause di morte erano polmonite, tubercolosi e diarrea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

4 Per questa scoperta l'immunologo danese Niels Kaj Jerne (1911 - 1994) fu premiato col Nobel per la Medicina nel 1984.

5 <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm>

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

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



*Per 100,000 population per year.

†Adapted from Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. JAMA 1999;281:61–6.

‡American Water Works Association. Water chlorination principles and practices: AWWA manual M20. Denver, Colorado: American Water Works Association, 1973.

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

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

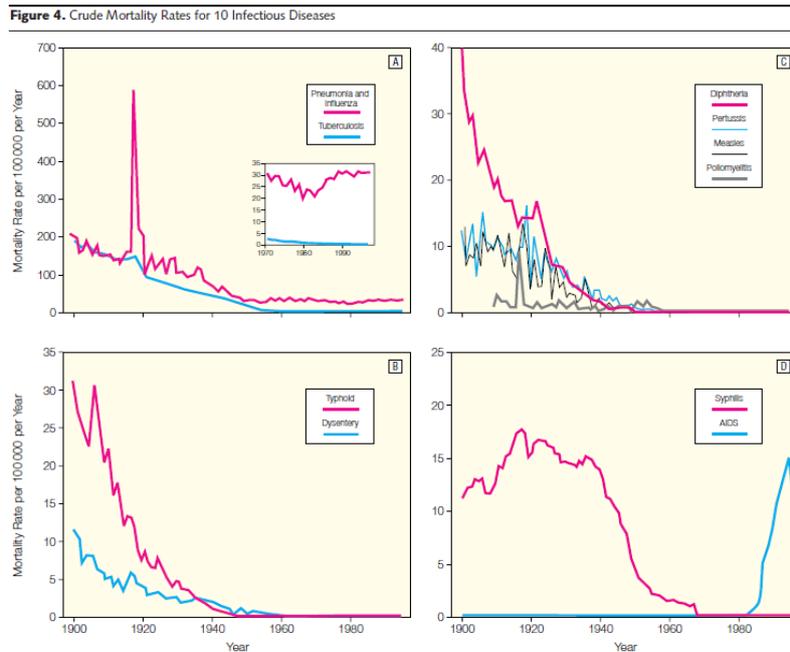
6 Nonostante questo progresso generale, una delle epidemie più devastanti della storia umana si è verificata nel corso del 20 ° secolo, la pandemia di influenza del 1918-19 che ha provocato 20 milioni di morti, tra cui 500.000 negli Stati Uniti, in meno di 1 anno - più di morti in più breve tempo durante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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Le informazioni provenienti da fonti ufficiali sono di tutt'altro tenore e continuano a puntare sulle vaccinazioni come fattore risolutivo. Ad esempio, nel sito dal nome emblematico “VaccinarSi” si legge⁷: *“In Italia l'introduzione del vaccino contro la pertosse ha permesso di ridurre notevolmente i casi di malattia, dagli oltre 13.000 casi all'anno all'inizio del 1990 alle poche migliaia di oggi”*. Quale sia l'EVIDENZA che il calo dei casi sia dovuto al vaccino resta ignoto, perché una regola basilare della medicina è che non basta un cambiamento di prevalenza nel corso del tempo per stabilire un nesso di causalità tra un intervento e un parametro che si misura come outcome. Allo stesso modo, non basta uno studio osservazionale per dimostrare l'efficacia di un farmaco, perché possono esservi molti fattori confondenti e concomitanti che spiegano il cambio di prevalenza di un sintomo se si confrontano le variabili a due tempi diversi nella stessa popolazione.

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

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

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

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

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

Effettività ed efficacia

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

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

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

Prove farmacologiche?

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

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

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

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

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

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

Vaiolo

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

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

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

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

Polio

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

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

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

Pertosse

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

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

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

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

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

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

Influenza

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

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

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

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

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

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

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

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

⁸ http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?approfondimento_id=6947

⁹ <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2016&codLeg=55586&parte=1%20&serie=null>

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

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

Morbillo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- I ceppi più recenti mostrano epitopi che non sono condivisi dai ceppi del vaccino
- Sono state riportate variazioni nell'efficacia della neutralizzazione contro il MeV selvatico
- Nonostante la disponibilità del vaccino, ogni anno in tutto il mondo vengono segnalati più di 20 milioni di casi di morbillo. Nel 2010, si sono avuti 139.300 morti dovuti al morbillo, in gran parte nei

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rosolia

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

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

Emofilo

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

Papilloma

Sulla vaccinazione contro il papillomavirus ci sono notevoli disparità di vedute. Essa è stata introdotta per la prevenzione del cancro della cervice uterina (in cui i papillomavirus giocano un ruolo patogenetico fondamentale). I problemi sono molti, il primo dei quali è lo stesso sopra enunciato a riguardo delle prove di efficacia: si introduce un farmaco nella popolazione a seguito di una ipotesi di plausibilità biologica (=se il cancro è dovuto al papillomavirus, combattendo il papilloma ridurremo il cancro) ma non si ha alcuna prova che ciò avvenga nella realtà. In pratica, le ragazze italiane stanno facendo un esperimento (senza che sia stato detto loro ciò) per verificare se tale ipotesi sia corretta. Auguriamoci che sia così, ovviamente, ma che le cose stiano in questi termini andrebbe detto almeno ai medici e ai pazienti sottoposti all'esperimento. Uno dei Centri di ricerca che maggiormente ha contribuito alla crescita di una cultura farmacologica basata sulle evidenze è il Mario Negri. A proposito della vaccinazione anti papillomavirus, il Dipartimento di Sanità Pubblica nel 2008 ha emesso un comunicato critico¹¹, in cui segnalava che esistono dubbi legittimi sulla opportunità di una vaccinazione così come proposta in tale occasione. Infatti, su 100.000 donne solo 10-15.000 hanno un'infezione persistente e di esse solo pochi casi che non effettuano il Pap-test avranno un cancro della cervice uterina. Poiché il tempo fra l'infezione e il tumore è di alcuni decenni (20-40anni) e il vaccino disponibile al momento copre solo il 65% delle infezioni, solo fra alcuni decenni si potrà sapere qual è l'impatto sul tumore della cervice uterina che sarà comunque piccolo e in funzione dell'esecuzione del Pap-test e test HPV. Inoltre, il Mario Negri segnalava che non è noto se la neutralizzazione dei tipi HPV 6,11,16 e 18 non determini una

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

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

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

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

Varicella

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

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

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

Meningococco

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

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

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

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

¹² <http://www.fimnapoli.it/attachments/article/410/Opuscolo%20%20I%20VACCINI%20E%20LE%20VACCINAZIONI-%20SIF%202017.pdf>

¹³ <http://www.vaccinarsi.org/malattie-prevenibili/malattie-da-meningococco.html>

meningococco e alla sua alta variabilità genetica e antigenica. Va precisato che non risulta alcuna epidemia di malattie invasive da meningococco, in particolare dal B. L'unica "epidemia" in corso nel 2016 e 2017 è di tipo mediatico. Ecco i dati sulle malattie invasive da meningococco (ISS - dati sorveglianza malattie batteriche invasive al 16 novembre 2016¹⁴):

2011: 152 casi (incidenza 0,25 x 100.000), di cui 76 da men. B*

2012: 138 " (" 0,23 x 100.000), " " 55 da men. B

2013: 172 " (" 0,29 x 100.000), " " 56 da men. B

2014: 164 " (" 0,27 x 100.000), " " 55 da men. B

2015: 196 " (" 0,32 x 100.000), " " 49 da men. B

2016: 175 " (" 0,38 x 100.000), " " 67 da men. B

* NB: si tratta dei casi tipizzati, ma ogni anno il 30%~ dei casi non è tipizzato.

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

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

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

¹⁴ <http://bit.ly/2qvHRiJ>

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

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

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

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

Desta quindi perplessità il fatto che il già citato opuscolo delle Società Scientifiche¹⁶ affermi che *“La vaccinazione contro il meningococco B rappresenta una necessità epidemiologica, ma anche etica e comunicativa non eludibile. Per tali ragioni si raccomanda il suo utilizzo per la vaccinazione gratuita di tutti i lattanti.”*¹⁷ Il fatto che la malattia sia grave non giustifica la “necessità” epidemiologica e men che meno etica di imporre un vaccino se non c’è prova che esso sia efficace e se non ci sono dati sulla sua innocuità. Curiosamente, i dubbi sull’innocuità sono confermati indirettamente dallo stesso documento là dove dice che *“A tale proposito, si sottolinea l’importanza di segnalare gli eventuali eventi avversi ad un vaccino di concezione innovativa come quello contro meningococco B. La somministrazione separata da altri vaccini può facilitare la valutazione di sicurezza senza fattori di confondimento.”* Si potrebbe facilmente commentare che il fatto che un vaccino sia di “concezione innovativa” e abbia un ignoto profilo di efficacia e sicurezza dovrebbero far propendere per la massima prudenza e certo non per la somministrazione obbligatoria.

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

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

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

¹⁶ <http://www.fimnapoli.it/attachments/article/410/Opuscolo%20%20%20VACCINI%20E%20LE%20VACCINAZIONI-%20SIF%202017.pdf>

¹⁷ <http://www.fimnapoli.it/attachments/article/410/Opuscolo%20%20%20VACCINI%20E%20LE%20VACCINAZIONI-%20SIF%202017.pdf>

La sperimentazione dei farmaci si basa su varie fasi¹⁸:

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

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

1. Selezionare un campione rappresentativo della popolazione che dovrà essere trattata.
2. dividerlo in modo randomizzato in due gruppi
3. Somministrare a metà delle persone il farmaco o vaccino (gruppo A) e a metà un placebo (Gruppo B), preferibilmente in doppio cieco (né il medico né il paziente sanno cosa hanno ricevuto). Meglio anche in triplo cieco: neppure chi fa la statistica sa a quale gruppo appartenevano i vari soggetti.
4. Per i farmaci: valutare l'efficacia nei termini della diminuzione di sintomi o di mortalità o di altri parametri. Per i vaccini: attendere del tempo e vedere quanti soggetti si ammalano nel gruppo A rispetto al gruppo B
5. Fare delle valutazioni anche degli effetti avversi e altre farmacoeconomiche, ecc.
6. Questo è detto studio clinico di fase 2. Sarebbe poi necessario fare uno studio sulla popolazione più vasta, detto fase 3, come sopra si accennava.

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

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

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

- b) Selezionare un gruppo rappresentativo della popolazione significa identificare un gruppo di soggetti adatti (sensibili alla malattia) sufficientemente grande da potersi aspettare che vi siano sufficienti casi di malattia da poter vedere una differenza tra i due gruppi A e B. Questo è impossibile per le malattie rare o inesistenti (es. difterite, tetano, polio, meningite B). Va ribadito che eventuali altri indicatori (quali ad esempio la comparsa di anticorpi nel sangue di persone vaccinate rispetto a quelle non vaccinate) non possono sostituire rigorosamente la prova attesa (diminuzione di incidenza della malattia): è ovvio che iniettando un antigene artificiale il soggetto produce anticorpi verso quell'antigene, ma ciò non significa che il soggetto sarà protetto dalla malattia naturale.
- c) Il gruppo su cui effettuare la sperimentazione deve necessariamente appartenere allo stesso ambiente ed età del gruppo dei potenziali fruitori del beneficio del vaccino: ad esempio NON si può fare uno studio dell'efficacia di un vaccino per bambini italiani usando come soggetti-test degli adulti italiani o dei bambini africani.
- d) Per valutare il beneficio (o il rischio) di vaccinazioni si deve attendere il tempo in cui tale beneficio o rischio si può mostrare. Ad esempio per la vaccinazione HPV ci si aspetta che un eventuale beneficio atteso (prevenzione del cancro della cervice uterina) si manifesti molti anni dopo il vaccino. Uno studio clinico randomizzato e controllato con placebo durerebbe molti anni e sarebbe quasi impraticabile. Va ribadito che eventuali indicatori di "efficacia" a breve termine (esempio diminuzione delle infezioni da HPV) non possono sostituire rigorosamente la prova di efficacia attesa dalla vaccinazione.
- e) Uno studio eventualmente fatto in passato (quando le malattie esistevano) certamente non risponde agli standard di qualità attuali, ma soprattutto era fatto in condizioni epidemiologiche e ambientali di igiene completamente diverse dalle attuali, tanto è vero che il panorama sanitario di TUTTE le malattie è cambiato negli ultimi 30 anni.
- f) C'è poi il caso dell'influenza, in cui la popolazione potenzialmente sensibile al vaccino è notevole (quindi non si applica il caso contemplato sopra al punto b) ma lo studio randomizzato NON E' POSSIBILE per ragioni di tempo (il virus e di conseguenza il vaccino cambia ogni anno e la sperimentazione richiederebbe tempi molto più lunghi) e di tipo etico (non si può lasciare senza protezione il gruppo di soggetti in cui l'influenza potrebbe causare gravi danni).

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

Il calendario e altre politiche vaccinali

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vaccinare tutti, vaccinare di più?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Necessità di scelte prudenti e condivise

Le scelte sulle strategie vaccinali, e in genere di politica sanitaria sono inevitabilmente oggetto di dibattito e di confronto di opinioni, anche e soprattutto di esperti del settore. In una recente intervista si è pronunciato su questo tema il dr. Maurizio Bonati, responsabile del Laboratorio per la Salute Materno-Infantile dell'Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri e Capo del Dipartimento di Salute Pubblica²⁰. I maggiori interessi della sua attuale attività di ricerca sono: il monitoraggio e la valutazione dell'uso razionale dei farmaci e dei vaccini. Si tratta quindi di un esperto indipendente e autorevole. Nel dichiararsi, ovviamente, favorevole ai vaccini e

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. EFFETTO “GREGGE” ED OBBLIGO VACCINALE

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

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

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

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

Per inciso, l'introduzione o l'allargamento di un obbligo vaccinale dovrebbe essere attentamente ponderato non solo sulla considerazione del cosiddetto effetto gregge, ma anche su un'attenta valutazione del rapporto benefici/rischi. Ciò vale soprattutto per le malattie *attualmente* sotto controllo: infatti, la popolazione fa fatica a percepire il beneficio di una protezione rispetto ad una malattia che, di fatto, non esiste, mentre facilmente percepisce il rischio di un effetto avverso indotto dal vaccino. Per quanto gli effetti avversi gravi siano rari, i dati del CDC americano portano frequenze di reazioni avverse piuttosto elevate²¹, ad esempio le convulsioni (febbrili o non febbrili, comunque uno stress non indifferente per il sistema nervoso del bambino) sono un effetto della vaccinazione DTP in un caso su 1750. Ciò significa che in una popolazione di due milioni di vaccinati con DTP avremo come minimo mille casi di convulsioni. E questo solo per un vaccino. Il che non può non allarmare la popolazione che si chiederà quale beneficio reale ottiene per il bambino e anche per l'insieme della società. Il problema degli effetti avversi non si può risolvere comunque in modo così rapido, esso comprende anche la validità ed efficienza dei sistemi di sorveglianza e il problema delle malattie croniche e autoimmuni.

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

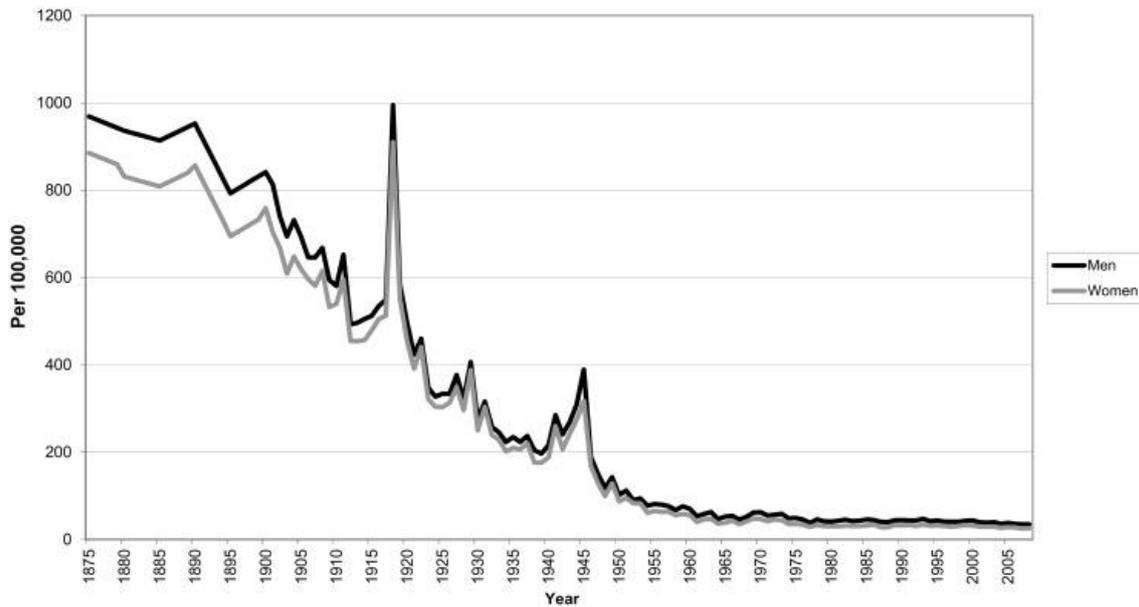
La presente trattazione intende rappresentare un contributo alla comprensione del problema del "gregge" sul piano tecnico e servire quindi come supporto alle discussioni in campo etico, giuridico e politico.

Quale evidenza?

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

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

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



Tassi di mortalità standardizzati per età per tutte le malattie infettive in Olanda dal 1875 al 2009 [59].

Gli autori sottolineano che ciò è stato dovuto a “improved wealth, sanitation and medicine”, il che significa condizioni socioeconomiche generali, igiene pubblica e privata e farmaci sempre più efficaci. In Olanda, la mortalità delle femmine per malattie infettive è diminuita da 885 morti per 100,000 nel 1875 a 26 morti per 100,000 nel 2008. Per i maschi il declino percentuale è stato ancora maggiore. Il picco del 1918-19 è stato causato soprattutto dall’influenza. Già nel 1945 la mortalità da malattie infettive è stata superata da quella per malattie cardiovascolari.

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

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

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

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

La teoria e le prove

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

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

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

La formula di base è la seguente

$$V_c \text{ (o } H, \text{ Herd)} = (1 - 1 / R_0)$$

In cui:

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

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

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

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

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

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

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

I valori di “coperture vaccinali critiche” forniti dall’Istituto Superiore di Sanità sono riportati nella seguente tabella²²:

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

Coperture vaccinali critiche

| | |
|--------------|--------|
| Morbillo | 95% |
| Poliomielite | 80-86% |
| Parotite | 75-86% |
| Difterite | 85% |
| Rosolia | 83-85% |
| Vaiolo | 80-85% |
| Hib | 70% |

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute

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

Differenza tra immunità di gregge ed effetto gregge

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

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

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

Wikipedia esprime un concetto da tutti ritenuto valido: *"L'utilità complessiva della vaccinazione di gruppo è molto maggiore di quella diretta in quanto, diventando rari i soggetti vulnerabili e rendendo difficile la trasmissione fra loro, si può ottenere l'estinzione di un intero ceppo infettivo, anche se precedentemente era endemico in quel gruppo o in quella specie"*. Anche questa affermazione è plausibile, ma al momento è una previsione ottimistica, non dimostrata nei fatti. Pertanto, l'unico ceppo di microrganismi "estinto" nella storia della medicina è il vaiolo. Ma come si vedrà, non è detto che il successo sia stato dovuto solo all'effetto gregge.

Vaiolo

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

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

È certo quindi che la scomparsa del vaiolo non sia da attribuirsi solo alla vaccinazione di massa. La malattia era scomparsa da molte regioni, nonostante la presenza continua di un gran numero di suscettibili non vaccinati o addirittura la mancanza di vaccinazione in regioni intere [9]. Ciò è

coerente con le stime relativamente basse di contagi all'interno della stessa famiglia, e valori abbastanza bassi di R_0 (l'OMS stimò attorno a 5-7, quando il morbillo è stimato a 12-18).

D'altra parte, la convalida sperimentale di tali stime del R_0 , risalenti a decenni orsono, rimane difficile oggi, anzi impossibile mancando la malattia. Nella pratica, il successo delle vaccinazioni è innegabile, ma ci sono forti dubbi che sia "scattato" il fenomeno dell'immunità di gregge, la cui soglia i modelli pongono sopra all'80% di copertura vaccinale. Infatti, la gravità del vaiolo, in particolare la variola major, era tale che - anche in assenza di una copertura sistematica della popolazione - i focolai generalmente portavano a concentrare gli interventi attivi, comprese diverse forme di quarantena e la vaccinazione "ad anello" (per circoscrivere il focolaio). Di conseguenza, non è sempre chiaro in che misura la scomparsa della malattia da diverse popolazioni sia dovuta al generale effetto gregge dovuto alla vaccinazione su tutta la popolazione o per la vaccinazione selettiva. È stato riconosciuto sin dagli anni '70 che i virus del vaiolo potevano essere eliminati più efficacemente mediante una politica di attenta rilevazione dei casi, la ricerca di contatti, e la rottura delle singole catene di trasmissione mediante la quarantena e la vaccinazione "ad anello" (attorno ai casi identificati), piuttosto che affidarsi solo ai programmi di vaccinazione di massa [62,63]. L'intervento tempestivo ed efficace era possibile anche grazie alla scarsa contagiosità del virus e agli evidenti sintomi.

Nel 1966 un focolaio di 34 casi di vaiolo in Nigeria, in buona parte tra individui già vaccinati, è stato bloccato entro 3 settimane dall'inizio mediante sorveglianza e contenimento. Questo stesso evento dimostrò anche che la trasmissione del vaiolo era lenta e ha suggerito che, anche dopo l'insorgenza di un focolaio, la vaccinazione dei contatti, pure dopo l'esposizione, ha funzionato [64]. La storia dell'emergenza nigeriana del 1966 è ben raccontata in un documento dell'Epicentro dell'ISS²³, in cui si legge: *"Dal momento che le scorte di vaccino scarseggiavano, le autorità si videro costrette a localizzare rapidamente e isolare i villaggi colpiti, che sarebbero poi stati vaccinati con le scorte residue. Venne allestito anche un vero e proprio ponte radio per permettere al personale sanitario un coordinamento in tempo reale nella caccia ai nuovi focolai dell'epidemia. Il caso della Nigeria dimostrò che una strategia fondata sulla sorveglianza e il contenimento poteva bloccare la catena di trasmissione del virus: un'alternativa alla vaccinazione di massa era dunque realmente possibile. Nel 1970 questo nuovo approccio viene messo in campo per la prima volta su larga scala, per contenere una vasta epidemia esplosa in India: si procede isolando un'area abitata da due milioni di persone, mobilitando tutto il personale medico e paramedico disponibile e setacciando la regione casa per casa. Le autorità sanitarie procedono a una vaccinazione mirata, nell'ambito specifico dei nuovi casi che via via venivano scoperti. Nel giro di qualche settimana l'emergenza rientra: si tratta del primo grande successo messo a segno dalla nuova strategia della sorveglianza e del contenimento del virus. Questo protocollo permise di raggiungere ottimi risultati:*

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

nel 1974 il 75% delle epidemie veniva scoperto nel giro di due sole settimane dalla comparsa del primo caso e il contenimento iniziava già entro 48 ore dalla segnalazione del primo caso. Nel giro di 15-20 giorni dallo scoppio dell'epidemia non veniva più segnalato alcun nuovo caso".... "Il direttore generale dell'OMS dell'epoca, Halfdan Mahler, definisce l'eradicazione del vaiolo come 'un trionfo dell'organizzazione e della gestione sanitaria, non della medicina' ...". Parole pronunciate in occasione di un meeting in Kenya, al quale partecipava anche il direttore del programma di eradicazione Donald Henderson. A quest'ultimo fu chiesto quale fosse la prossima malattia da sconfiggere ed egli prese il microfono e rispose: *"La cattiva gestione della sanità"*.

Ebola

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

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

Polio

La vaccinazione antipolio si è dimostrata uno strumento efficace nella lotta contro la poliomielite, sia mediante studi osservazionali sia mediante studi in doppio cieco. I principali di questi furono condotti negli USA ai primi tempi dell'introduzione del vaccino Salk e portarono alla chiara dimostrazione di un'efficacia del vaccino tale da poter evitare la poliomielite a molti bambini e ragazzi viventi in quel periodo. E' ben noto che successivamente fu introdotto il vaccino di "Sabin", puntando sul fatto che la somministrazione orale di un virus vivo attenuato, causa diffusione con le

feci e può pertanto “vaccinare” altri soggetti non vaccinati. Successivamente, a causa di numerosi casi di polio indotta da vaccino, si è passati di nuovo alla vaccinazione con virus inattivato. Lo sforzo per debellare completamente la poliomielite sembra avviarsi al successo e addirittura l'OMS ha dichiarato nell'agosto 2015 che i virus polio 2 e 3 finalmente sono eliminati e restano pochissimi casi solo in Afghanistan. La polio si è dimostrata, per fortuna, una malattia facilmente eradicabile: infatti in un Paese come l'India si è giunti alla completa eliminazione della poliomielite nel 2010 dopo pochi anni di campagna vaccinale e con una copertura massima del 61% [16].

C'è una certa preoccupazione per possibili trasmissioni di virus polio attenuati in altri continenti e particolarmente in Africa, dove si usa ancora il vaccino orale. Tali vaccini attenuati danno, come è noto, maggiori effetti avversi di quelli orali, fino a provocare la polio paralitica vera e propria per mutazione del virus attenuato in virus selvaggio. Questa fu la ragione per cui nelle regioni in cui la polio è stata eradicata si è passati all'uso del vaccino inattivato. Ovviamente la questione è molto seria perché oggi la polio selvaggia è inesistente in Africa mentre si verificano centinaia di casi di polio da vaccino. In Nigeria la polio “selvaggia” è estinta e piuttosto stanno aumentando molto i casi di poliomielite dovuti al virus vaccinale ormai circolante, perché si continua a vaccinare con il vaccino a virus attenuati di Sabin [65]. Probabilmente in Paesi dove prevale l'ignoranza, la fame e l'analfabetismo il problema degli effetti avversi del vaccino è meno sentito perché pochi dei colpiti protestano per aver perso l'uso delle gambe (non sapendo neppure di cosa si tratta) e i responsabili ritengono ancora prevalente l'interesse di “eradicare” il virus selvaggio, pur essendo già eradicato. Sarà interessante vedere quanto tempo passerà prima che anche in Africa si passi alla vaccinazione con virus inattivato. Recentemente sono stati identificati casi di polio da vaccino sabin-like in Bosnia [17].

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

Se è vero che il vaccino è efficace, è chiaro che per chi si vuole vaccinare non esiste alcun rischio di poliomielite: anche se arrivasse qualche virus dal Pakistan, colpirebbe con una probabilità infinitesimale solo coloro che eventualmente non si fossero (per loro scelta) vaccinati e che si esponessero a tale (per oggi fantomatico) rischio. E comunque i casi eventualmente registrati

sarebbero estremamente circoscritti e non causerebbero assolutamente alcun pericolo a nessuno: un singolo caso di poliomielite paralitica (a sua volta una complicazione ma non la regola della stessa malattia) creerebbe un tale allarme da indurre ovviamente anche i non vaccinati a vaccinarsi! Parlare di effetto gregge per la poliomielite è semplicemente un esercizio dialettico.

Influenza

Si presume che i programmi di vaccinazione anti-influenzale inducano immunità di gregge e che le persone vaccinate proteggano le non vaccinate dai contatti da infezione da virus influenzale. Esaminando tutti gli studi che valutano l'effetto protettivo della vaccinazione contro l'influenza verso nessuna vaccinazione anti-influenzale, sono stati identificati nove studi randomizzati e controllati (RCT) e quattro studi osservazionali. Tra gli RCT, nessuno ha mostrato alcun effetto gregge nella normale popolazione e solo uno lo ha mostrato in un ambiente comunitario. Probabilmente ciò è dovuto alla scarsa efficacia della vaccinazione nella popolazione generale (tanto è vero che la si raccomanda solo a certe categorie a rischio di complicazioni). Anche se gli studi osservazionali hanno dato più spesso risultati positivi, gli autori concludono che le prove sono del tutto insufficienti per sostenere che un effetto gregge sia dimostrato nel caso dell'influenza [67]. Il problema, in questo caso, è che la vaccinazione è raccomandata solo in alcune categorie a rischio, quindi non è neppure pensabile che una parte sola della popolazione sia all'origine di un significativo effetto gregge. Inoltre, nella determinazione dell'effetto gregge deve entrare anche l'efficacia reale di protezione, cosa che nel caso dell'influenza può cambiare di anno in anno.

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

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

appunto gli anziani o le donne al secondo o terzo trimestre di gravidanza".²⁴ Ecco quindi ammesso da fonte autorevole che non ci sono studi in doppio cieco.

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

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

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

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

rischio benché minimo e con aggravio delle finanze del SSN (sia per il costo del vaccino sia per il compenso che riceve il pediatra ad ogni vaccinazione che fa)? Una cosa inconcepibile se la si guarda secondo i criteri normali della medicina scientifica. D'altra parte, un medico che solleva dubbi sulle vaccinazioni indiscriminate rischia la radiazione o sanzioni.

Difterite

Per ciò che concerne la difterite, altro oggetto di vaccinazione obbligatoria tradizionale, sono da fare due considerazioni: a) dal punto di vista epidemiologico la mortalità da tale malattia negli USA era scomparsa prima dell'introduzione della vaccinazione, b) la malattia stessa in termini di morbilità (difterite come malattia delle prime vie aeree) è diminuita fino quasi a scomparire (quanti casi sono oggi diagnosticati?) senza che tale scomparsa possa essere attribuita alla vaccinazione che viene fatta con la tossina attenuata, la quale protegge il vaccinato dalla tossicità intrinseca della tossina stessa ma non ferma la diffusione del germe (come è il caso del tetano che peraltro non è neppure trasmissibile da persona a persona).

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

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

Pertosse

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

Le informazioni provenienti da fonti ufficiali continuano a puntare sulla vaccinazione come fattore risolutivo nella lotta contro tale malattia. Ad esempio, nel sito dal nome emblematico "VaccinarSi" si legge²⁶: *"In Italia l'introduzione del vaccino contro la pertosse ha permesso di ridurre notevolmente i casi di malattia, dagli oltre 13.000 casi all'anno all'inizio del 1990 alle poche migliaia di oggi"*. Quale sia l'EVIDENZA che il calo dei casi sia dovuto al vaccino resta ignoto, perché una regola basilare della medicina è che non basta un cambiamento di prevalenza nel corso del tempo per stabilire un nesso di causalità tra un intervento e un parametro che si misura come outcome. Allo stesso modo, non basta uno studio osservazionale per dimostrare l'efficacia di un farmaco, perché possono esservi molti fattori confondenti e concomitanti che spiegano il cambio di prevalenza di un sintomo se si confrontano le variabili a due tempi diversi nella stessa popolazione.

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

Le incertezze sull'epidemiologia della pertosse e sull'efficacia delle strategie vaccinali dipendono in gran parte dal fatto che non sono ancora del tutto chiari i meccanismi della patogenesi di questo batterio [68] e che non sono noti i correlati tra titolo anticorpale e protezione conferita dal vaccino, anche perché probabilmente la resistenza alla pertosse è legata alle cellule T piuttosto che agli anticorpi [69]. Studi su primati hanno dimostrato che i vaccini acellulari (quelli attualmente in uso) non prevengono la colonizzazione delle vie aeree né la trasmissione della malattia [22]. Tutto ciò non significa che il vaccino sia inutile né che le componenti del vaccino anti-pertosse non possano

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

essere migliorate in futuro. Significa però che i dubbi sulla reale efficacia del vaccino sono legittimi e che, almeno per questo vaccino come per quelli del tetano e della difterite, non si può attribuire ai soggetti non vaccinati o alla perdita dell'effetto gregge (che per tali malattie non esiste) la responsabilità dell'eventuale (ri)-comparsa della malattia nella popolazione.

D'altra parte, c'è poca chiarezza sull'entità dell'effetto gregge: Il tasso grezzo di riproduzione di *B. pertussis* è stato stimato in circa 15, per i Paesi sviluppati. Questo è simile al morbillo e implica una soglia di immunità di gregge del 93%. Tuttavia, tale soglia è impossibile da raggiungere a causa della scarsa efficacia della vaccinazione (molto meno efficiente di quella del morbillo) e minore durata dell'immunità stessa. Di conseguenza, l'eradicazione di questa infezione è impossibile mediante la vaccinazione dei soli bambini. A causa della scarsa durata dell'immunità indotta dal vaccino [18], gran parte della popolazione adulta non è certo protetta da esso. Pertanto, finché non vi sarà una campagna capace di convincere anche gli adulti a vaccinarsi o rivaccinarsi, o fintanto che non ci sarà un vaccino più efficace, un'eventuale strategia di contenimento della malattia basata sull'obbligo di vaccinare i bambini in età scolare è scientificamente insostenibile e, di conseguenza, non etica. Se un bambino deve temere il contagio da un compagno di classe sano non vaccinato, altrettanto deve temere da parte del papà o del nonno che viene a prenderlo fuori da scuola.

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

Infine, un altro serio problema è la comparsa di mutazioni con ceppi resistenti al vaccino e la possibilità di esistenza di ceppi diversi provenienti da vari Paesi con politiche vaccinali molto diverse tra loro, come segnalato anche da Epicentro²⁷. Negli ultimi anni, infatti, si sta discutendo su come polimorfismi genici di questo patogeno possano influenzare l'efficacia dei vaccini anti-pertosse e se l'aumento di "outbreak" in Paesi con elevata copertura vaccinale sia dovuto a proteine di superficie mutate a livello aminoacidico. È chiaro che se non si risolve questo problema è assurdo parlare di "gregge", là dove nello stesso territorio europeo circolano ceppi batterici diversi.

Tetano

Il tetano non è direttamente trasmissibile tra ospiti e, quindi, la vaccinazione non può portare a proteggere indirettamente nessuno. Anche se si arrivasse ad una proporzione del 100% di soggetti immuni, la malattia non sarebbe eradicata per la permanenza delle spore nell'ambiente e negli

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

animali. Inutile dire che non c'è dubbio che l'introduzione di una vaccinazione di routine del tetano ha avuto un impatto sulla prevenzione delle gravissime complicazioni di tale malattia. Tuttavia, il fatto che l'incidenza del tetano fosse in declino prima della vaccinazione è indubbio, perché la stessa conoscenza delle vie di infezione ha portato ad un miglioramento della prevenzione con la pulizia e disinfezione delle ferite. Anche l'igiene ospedaliera, particolarmente nelle sale chirurgiche e ostetriche, ha un ruolo fondamentale nella prevenzione. Infine, è anche chiaro che nelle nostre società le occasioni di esposizione all'infezione sono molto minori che nelle società rurali (meno persone in contatto con il suolo e feci di animali che sono i principali serbatoi del bacillo del tetano). Nonostante la non infettività del tetano nel contatto tra persone (eccetto quello neonatale da madre infetta), resta valido il concetto che il neonato normalmente riceve la protezione dagli anticorpi materni attraverso la placenta e il latte, per cui due dosi di tossoide durante la gravidanza possono proteggere la prole di una donna contro il tetano neonatale. Ciò è importante perché buona parte della mortalità del tetano su scala globale è data dal tetano neonatale, ma è bene ricordare che questa profilassi nella gravida vale per i Paesi poveri e non per quelli più industrializzati.

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

Morbillo

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

Anche se l'andamento epidemiologico del morbillo (soprattutto per quanto riguarda la mortalità) era in deciso calo ben prima dell'introduzione della vaccinazione, sussistono pochi dubbi che l'introduzione del vaccino abbia ridotto la malattia a pochi casi per anno, con qualche piccolo aumento annuale ad intervalli irregolari, che si presenta per lo più tra individui non vaccinati. Una rassegna sull'effettività e gli effetti indesiderati associati con il vaccino MPR nei bambini fino a 15 anni di età ha mostrato che il vaccino contro il morbillo è effettivo almeno per il 95%, quello della parotite tra il 69% e l'81% secondo i ceppi usati [38]. Va precisato che un'effettività del 95% non

significa che il calo della morbilità/mortalità della malattia sia dovuto per il 95% al vaccino. Significa che il 95% dei trattati col vaccino ha sviluppato una risposta anticorpale verso l'antigene; infatti, è questo il criterio principale di misurazione dell'effettività di tale vaccino. Di fatto, nell'ultima piccola epidemia del 2017, almeno il 10% dei colpiti era vaccinato.

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

Il morbillo è quindi una vaccinazione di buona effettività, ma vi sono delle incongruenze per il fatto che la copertura vaccinale non concorda con la prevalenza dei casi: ad esempio, nel 2015 si sono avuti pochissimi casi persino nella provincia di Bolzano che è quella con le minori coperture vaccinali (solo 7 casi su 258 in tutta Italia, con una copertura vaccinale di solo 60%).²⁸ Ciò potrebbe voler dire a) che la scarsa prevalenza del morbillo in tale provincia è dovuta anche ad altri fattori non strettamente correlati con la copertura vaccinale, b) che l'effetto gregge non è poi così importante come si stima, c) che l'effetto gregge funziona anche con bassa copertura vaccinale. Sono necessari ulteriori studi per chiarire queste alternative.

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

I livelli di immunità di gregge da raggiungere con la vaccinazione furono inizialmente stimati attorno al 55% e poi sempre più elevati nel corso del tempo a causa dell'esperienza[9]. Nel novembre del 1966, nell'annunciare un programma di vaccinazione di massa per il morbillo che avrebbe superato il livello del 55% raggiunto nella città di Baltimora, il Servizio Sanitario Statunitense affermò, con molta sicurezza, che *“l'impiego di questi vaccini nell'inverno e nella primavera seguenti, avrebbero assicurato l'eradicazione del morbillo dagli Stati Uniti, nell'anno 1967”*. Poiché il morbillo non fu eradicato, allora gli esperti della sanità pubblica decisero che un tasso di vaccinati compreso tra il 70% e il 75%, avrebbe sicuramente assicurato un'immunità di gregge. Quando poi anche quell'iniziativa si dimostrò inefficace, il numero magico salì a 80%, 83%, 85%, e poi divenne

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

il 90%, secondo quanto contenuto nel resoconto dell'istituto di ricerca del Ministero della Sanità del 2001. In seguito, gli esperti della sanità hanno parlato del 95%. Ma anche quella percentuale di soggetti vaccinati si è rivelata insufficiente, dato che le epidemie di morbillo si verificano anche quando la popolazione vaccinata supera il 95%, il che ha spinto alcuni ad affermare che bisognerebbe innalzare il livello dei vaccinati al 98 o al 99% per proteggere il restante 1% o 2% del "gregge". Ma anche questo potrebbe rivelarsi inefficace, visto che le epidemie colpiscono anche i soggetti vaccinati.

"L'obiettivo è vaccinare il 100% della popolazione", così recentemente si è espresso, alla CBC, il dottor Gregory Taylor del Ministero della Sanità canadese, dando voce all'opinione condivisa dai sanitari. A quel punto, la parte del gregge, che sarebbe protetta dalla vaccinazione di massa, equivarrebbe a 0!. Tuttavia, anche vaccinare il 100% della popolazione non sarebbe sufficiente, dichiarano gli scienziati del Vaccine Research Group della Mayo Clinic, perché il vaccino contro il morbillo in alcune persone è inefficace e inutile ed in altre la protezione si riduce nel tempo, nonostante l'uso di richiami.²⁹

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

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

²⁹ Dati da <http://www.assis.it/vaccinare-il-gregge/>

³⁰ <http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/epidItalia.asp>

essendo il nostro un Paese civile, responsabile e informato, pur senza obbligo questi professionisti potrebbero dare il buon esempio.

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

Rosolia

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

Diversi studi hanno concluso che la soglia di immunizzazione che deve essere raggiunta e mantenuta nei bambini di entrambi i sessi, affinché l'incidenza della rosolia congenita diminuisca veramente nel lungo termine, è dell'ordine del 50-80%. Maggiore è l'intensità iniziale della trasmissione nella popolazione, maggiore è la soglia della copertura vaccinale necessaria tra i bambini al fine di evitare l'aumento di incidenza della rosolia congenita. Poiché i tassi di incidenza della rosolia sono estremamente elevati in alcuni Paesi, si stima che in questi casi non si

dovrebbero iniziare campagne di vaccinazione di massa se non si pensa di raggiungere rapidamente tali percentuali di copertura e mantenerle oltre il 90%[9].

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

Problemi epidemiologici complessi

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

- Un'immunità di minore durata della naturale (problema emerso con la pertosse, la meningite, l'influenza e la parotite [70,71] e in parte anche col morbillo [72-74]) e di conseguenza un aumento dei casi di persone protette nell'infanzia ma esposte al contagio in età adulta e quindi maggiormente suscettibili di complicanze.
- Comparsa di ceppi resistenti al vaccino, un problema ben noto nell'influenza (deriva antigenica) ma che sta verificandosi anche con la pertosse e pneumococco [75,76]. Si tratta di un problema analogo a quello riscontrato con gli antibiotici il cui uso eccessivo sta creando ceppi multiresistenti. Per i virus la mutazione è documentata sicuramente per il vaccino antipolio orale, cosa che ha portato alla comparsa di casi di polio da vaccino.
- Presenza di soggetti portatori del germe che non lo hanno eliminato e quindi sono potenzialmente fonte di contagio. Un problema analogo sta comparso con il generalizzato uso di antiinfiammatori: questi farmaci diminuiscono i sintomi infiammatori legati all'influenza, ma allungano la durata della malattia e favoriscono la circolazione di virus portati da soggetti asintomatici o paucisintomatici [77]. Anche per il morbillo è stato riportato il caso di persone vaccinate che hanno presentato la malattia paucisintomatica (addirittura senza le manifestazioni cutanee) [78], cosa che ovviamente è preoccupante perché in tali casi la diagnosi sarebbe più difficile e la diffusione del virus nella popolazione più probabile.
- Trasmissione "orizzontale" da individuo a individuo del virus vivo del vaccino della parotite [79], varicella, rotavirus e influenza, con comparsa o meno di sintomi della malattia [80].

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

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

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

Aggiornamenti sull'effetto gregge nella visione della complessità

Il fatto che le malattie infettive si possano prevenire ANCHE con adeguate misure di profilassi individuale e igiene pubblica ha molto a che fare con la determinazione dell'importanza e del

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

Data l’importanza delle soglie per stabilire la NECESSITA’ o l’URGENZA di obblighi vaccinali, è necessario precisare come viene calcolato nelle ultime rassegne scritte da esperti del settore.[81] La grandezza dell’effetto indiretto dell’immunità derivata dal vaccino è una funzione della trasmissibilità dell’agente infettivo, della natura dell’immunità indotta dal vaccino, del pattern di miscelazione e trasmissione dell’infezione nelle popolazioni e della distribuzione del vaccino e – cosa più importante, dell’immunità - nella popolazione. Le variabili risposte individuali dell’immunità e l’eterogeneità della popolazione rendono difficile la predizione. Gran parte del lavoro teorico iniziale sull’immunità di gregge ha assunto che i vaccini provocano un’immunità uniforme contro l’infezione e che le popolazioni si mescolano a caso. Da queste assunzioni è derivato il primo calcolo di una semplice “soglia” di immunità alle mandrie per Random vaccinazione di $V_c = (1 - 1 / R_0)$, utilizzando il simbolo V_c per la proporzione minima critica da vaccinare e assumendo l’efficacia del vaccino al 100%. Una ricerca più recente ha affrontato le complessità dell’immunità imperfetta (“vaccine failure” e “waning immunity”), la presenza di eterogeneità di popolazione (ad esempio gruppi religiosi che rifiutano il vaccino, o Regioni con maggiore o minore copertura per motivi geografici o culturali), i portatori “sani” (senza sintomi). Se la vaccinazione non conferisce una solida e duratura immunità all’infezione a tutti i destinatari, aumenta il livello di soglia di vaccinazione necessario per proteggere una popolazione. Se la vaccinazione protegge solo una proporzione “E” tra quelli vaccinati (E sta per l’efficacia contro la trasmissione dell’infezione, *sul campo*), allora il livello critico di vaccinazione deve essere:

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

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

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

Tutti questi valori sono stimati ma non sicuri. La R_0 nella popolazione attuale con lo stato di salute attuale è difficile da determinare, là dove le malattie sono rarissime o inesistenti. Di fatto non abbiamo valori aggiornati. V_c non è sicuro anche perché la vaccinazione non avviene a random, ma ci sono dei sottogruppi che si rifiutano di vaccinarsi o delle zone geografiche diversamente vaccinate. Inoltre, se anche il 100% di una popolazione (ad esempio quella italiana) fosse vaccinata, vi potrebbe essere un Paese limitrofo dove la copertura è meno estesa e quindi l’effetto

di protezione della copertura totale potrebbe non bastare per l'ingresso di casi non vaccinati dall'esterno. Infine, il valore di E non è stato determinato "sul campo" per tutti i vaccini. Per calcolare E è necessario riferirsi alle condizioni ATTUALI di una certa popolazione, non a determinazioni antiche o pure ipotesi. Per le malattie in cui non vi sono casi a sufficienza per confrontare i vaccinati coi non vaccinati e vi è il fondato sospetto che E sia abbastanza basso per alcuni vaccini (esempio pertosse, parotite), la "soglia" necessaria e sufficiente per l'effetto gregge resta aleatoria.

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

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

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

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

È importante informare anche di altre efficaci misure, applicabili da chiunque in larga misura, che prevengono le morti da malattie infettive. Una loro miglior conoscenza potrebbe arrivare a ridurre molti casi di infezione. Questo argomento è stato trattato anche in una recente pubblicazione del gruppo di igienisti e esperti di sanità pubblica "Rete Sostenibilità e Salute".³² Tale pubblicazione è stata coordinata dal dr. Alberto Donzelli dell' ATS della Città Metropolitana di Milano, Appropriata nelle Cure Primarie.

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

- ✓ Non esporre i bambini (né gli adulti) al fumo passivo: aumenta di 3,24 volte le malattie meningococciche invasive

³¹ <https://www.ospedaleuniverona.it/ecm/home/servizi/altri-servizi/vaccinazioni>

³² www.retesostenibilitaesalute.org

- ✓ Evitare il fumo di tabacco: il fumo aumenta da 2 a 3 volte la mortalità totale rispetto ai non fumatori, e aumenta di 2,3 volte la mortalità da infezioni
- ✓ Aumentare i consumi di cereali integrali: 200 g al dì di cereali integrali si associano a riduzione del 30%~ della mortalità totale, ma bastano già 50 g per ridurre del 20%~ le morti da infezioni
- ✓ Aumentare i consumi di frutta secca oleosa: con ~20-28 g al dì di noci, mandorle, nocciole o pistacchi (rispetto ai pochi g attuali) riduzione di oltre il 20% della mortalità e di 4 volte della mortalità per malattie infettive. Ridurre i consumi di carni rosse: carne rossa fresca e lavorata si è associata a un aumento significativo di mortalità totale e da infezioni
- ✓ Allattare al seno per almeno 6 mesi riduce malattie infettive (e morti di polmonite)
- ✓ Ridurre i consumi di alcol (comunque entro 1-2 unità alcoliche al dì per l'uomo e 1 per la donna)
- ✓ Aumentare l'attività fisica: (corsa) riduzione del 40%~ della mortalità, riduzione anche maggiore delle morti da infezioni (polmonite, ecc.)
- ✓ Far uso prudente/appropriato di antibiotici e contrastare le antibioticoresistenze (causa di 5-7.000 morti/anno in Italia, anzitutto per infezioni)
- ✓ Lavare le mani spesso, strofinando bene le dita sotto acqua corrente, previene la diffusione di tutte le infezioni respiratorie

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

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

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

per fermare la diffusione mediante il vaccino sarebbe molto bassa. Al limite, se bastassero tali misure, non servirebbe il vaccino!

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

Scienza ed etica del gregge

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

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

Dal punto di vista del singolo, se una vaccinazione ha buona efficacia per proteggere il singolo cittadino (es. morbillo, tetano, difterite, poliomielite), è chiaro che chi vuole vaccinarsi può farlo e proteggersi, per cui chi non si vaccina non costituisce pericolo per chi si vaccina.³³ Ciò è tanto più vero se si considera che per la gran parte delle malattie di cui si tratta, il vaccino non è certo l'unica misura di protezione esistente di cui l'individuo possa dotarsi (si pensi al caso del tetano, HPV, epatite B). Certamente un aumentato rischio esiste per chi liberamente non si vaccina o per i bambini di genitori contrari, e la persona che contraesse una malattia che avrebbe potuto evitare con la vaccinazione dovrebbe essere curata. Ciò potrebbe causare qualche problema organizzativo e aumento di costi (irrisori se i casi sono sporadici), ma oggi nel nostro Sistema Sanitario sono comunque assistite tutte le persone affette da malattie che avrebbero potuto

³³ È vero che ci sono alcuni che per una loro patologia non possono vaccinarsi, ma ciò riguarda solo i virus vivi e si potrebbero sviluppare delle vaccinazioni adatte per queste persone o si potrebbe trovare forme di verse di protezione passiva (di fatto ciò viene già fatto perché se una persona è fortemente immunodepressa subisce normalmente molte patologie infettive anche di germi molto più patogeni dei virus attenuati, germi per cui non esiste vaccinazione.

evitare, persino quelle che si espongono volontariamente a fattori di rischio certi come il fumo, l'alcool, l'HIV.

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

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

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

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

efficacia e rischi in coorti confrontabili residenti in Italia con quelle in Paesi analoghi in cui vige solo la raccomandazione). Ma solo per il morbillo.

Visto e considerato nel suo insieme l'andamento storico della morbilità e mortalità nell'ultimo secolo in Occidente, nonché la grande efficienza dei servizi sanitari ivi compresi i programmi e le tecniche di immunizzazione attiva, la frequente "previsione" o "minaccia" della ricomparsa di epidemie che ci porterebbero indietro di secoli è destituita di qualsiasi base razionale e sperimentale. È veramente difficile poter sostenere che un eventuale piccolo focolaio di malattie infettive (tra persone non vaccinate o nelle quali il vaccino non abbia avuto effetto) non possa essere controllato e la diffusione bloccata mediante adeguate terapie antibiotiche o chemioterapiche (se focolaio batterico), somministrazione di antitossine, procedure di isolamento e altre precauzioni per impedire il contagio, ivi compresa la vaccinazione ad anello. Se l'isolamento accurato dei casi è riuscito a estinguere un'epidemia di un virus così patogeno come l'Ebola in Sierra Leone in totale assenza di terapie mirate e di vaccini, come si può pensare e dire che qui in Italia ci sia pericolo di ricomparsa di polio, morbillo, rosolia, epatite B in quantità e diffusioni tali da costituire una minaccia alla salute pubblica?

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

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

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

3. SICUREZZA O INNOCUITÀ?

Si dice che i vaccini sono “sicuri”. Ad esempio nella campagna di vaccinazione della Regione Lazio si legge *“I vaccini, compresi, quelli influenzali, sono prodotti biologici sicuri, essendo sottoposti ad una serie di controlli accurati per la verifica degli standard previsti dalle autorità internazionali”*.³⁴ Nel pamphlet distribuito ai genitori a cura della Regione Veneto (ed. 2014) si legge: *“I vaccini sono considerati i più sicuri e controllati prodotti farmaceutici, sia prima che dopo l'immissione in commercio”*(p.31).

Il presidente dell'ISS Walter Ricciardi sostiene: *“Oggi più che mai va affermato con chiarezza che i vaccini sono sicuri”*³⁵ *“I vaccini sono sicuri. Parliamo di fatti non di opinioni, i vaccini non sono una opinione”* fa eco Roberto Burioni³⁶. Nella stessa intervista Burioni dice *“La libertà di opinione è importante e deve essere mantenuta e difesa, però la libertà di opinione non significa fare allarmismo peraltro senza concretezza e attendibilità”*. Benissimo, non si può che concordare con il fatto che sarebbe scorretto creare allarmismo nell'opinione pubblica a riguardo del rischio vaccinale (molto basso). Viene da chiedersi anche se creare allarmismo sulla comparsa di epidemie, come avviene correntemente sui mass media di ogni giorno, sia invece comportamento corretto.

Si leggono spesso dichiarazioni di “esperti” che tendono a minimizzare se non ad annullare i rischi dei vaccini. Ricciardi in un'intervista afferma: *“Non esiste una letteratura scientifica che segnali possibili correlazioni dirette tra la vaccinazione e l'insorgenza di patologie gravi, compreso l'autismo.”*³⁷ Chiaramente, il riferimento al famoso caso dell'autismo è qui usato per generalizzare affermazioni sull'innocuità dei vaccini, ma tale affermazione (a parte l'autismo, su cui si dirà in seguito) non concorda con la letteratura scientifica. I rischi ci sono, piccoli ma ci sono, e anche il giudizio di quali siano “patologie gravi” potrebbe essere diverso tra diversi soggetti (nella fattispecie tra chi somministra i vaccini e chi li riceve). Pertanto, sarebbe auspicabile che le autorità dicessero il vero ai cittadini, soprattutto se ad essi si chiede responsabilità sociale.

Su un settimanale online il virologo Federico Perno sosteneva che i vaccini oggi sono “sicuri” e che *“può succedere che in una campagna vaccinale di 10/20 milioni di persone ci possa essere un*

34 <http://www.anagnia.com/italia/salute/2015/11/13/via-alla-campagna-di-vaccinazione-anti-influenzale-2015-2016-e-al-programma-di-vaccinazione-antipneumococcica-alla-asl-di-frosinone> (accessed 29.01.2017)

35 <http://www.farmacista33.it/vaccini-ricciardi-iss-no-a-campagne-di-disinformazione/politica-e-sanita/news--33226.html>

36 <http://www.sanitainformazione.it/salute/vaccini-ricciardi-iss-torneranno-poliomielite-difterite-burioni-medici-anti-vaccini-radiare-malattieinfettive-formazione/>

37 <http://www.farmacista33.it/vaccini-ricciardi-iss-no-a-campagne-di-disinformazione/politica-e-sanita/news--33226.html>

caso o due di tossicità da vaccino³⁸. Anche se non è chiaro cosa si intenda qui per “tossicità” (come si vedrà i problemi sono altri), andando a verificare i dati si scopre che effettivamente le dosi di vaccino inoculate nella popolazione italiana in un anno sono un totale di circa 20 milioni (dati AIFA), ma le segnalazioni di eventi avversi a seguito di inoculazione di vaccini nel 2014 sono state 8.182. È vero che le segnalazioni non sempre sono prove certe della relazione causale, ma è anche vero che la cifra è sottostimata perché notoriamente il sistema di segnalazione non è ancora ottimale. Infatti, la farmacovigilanza ad oggi è passiva e molti genitori/utenti non sono informati correttamente sulle modalità di segnalazione, fermo restando che i pediatri hanno l'obbligo per legge (decreto del Ministero della Salute del 12 dicembre 2003, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 36 del 13 febbraio 2004) di segnalare qualunque sospetto evento avverso, ma è possibile che qualcuno tenda a sminuire qualunque reazione accorsa post vaccino, se non altro per tranquillizzare i genitori. Quindi gli effetti avversi sono con gran probabilità in frequenza di circa mille volte superiore a quanto dichiarato nell'articolo citato dal virologo.

Cosa richiedono le normative?

Certamente i vaccini sono tra i prodotti farmaceutici più controllati. Sul Quotidiano- Sanità, a proposito del vaccino antiinfluenzale, si legge³⁹: *“Anche i vaccini anti-influenzali sono soggetti ad un controllo sia analitico che documentale di ciascun lotto di prodotto che viene immesso sul mercato prima del suo utilizzo. L'Italia, proprio per garantire la massima attenzione al problema ha scelto da tantissimi anni di effettuare questo controllo lotto per lotto prima della immissione del prodotto sul mercato”*.

Nell'autunno 2015 vi sono state alcune segnalazioni di anziani morti dopo il vaccino per l'influenza. L'ISS, di cui era già commissario Ricciardi, si affrettò a dichiarare che non poteva essere responsabilità del vaccino, perché i vaccini sono sicuri. Bene. Cosa si intende per questo tipo di “sicurezza?” Si intende semplicemente che i vaccini sono BEN PREPARATI, Infatti ecco cosa dichiara l'ISS (sintesi)⁴⁰:

“Tutti i vaccini ricadono nella categoria dei farmaci immunobiologici e quindi, secondo quanto stabilito dalle normative sia europee che nazionali, perché possano essere commercializzati, devono sottostare a controlli sia da parte dell'azienda che li produce sia da parte dei laboratori di riferimento delle Autorità Regolatorie dei vari Paesi europei. Pertanto anche i vaccini anti-influenzali sono soggetti ad un controllo sia analitico che documentale di ciascun lotto di prodotto che viene immesso sul mercato prima del suo utilizzo. L'Italia, proprio per garantire la massima attenzione al problema ha scelto da tantissimi anni di effettuare questo controllo lotto per lotto

38 (<http://www.tempi.it/allarme-vaccini-in-italia-ce-il-reale-pericolo-che-scoppino-nuove-epidemie-vogliamo-tornare-indietro-di-100-anni#.WJC0Ks8iyP9>)

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

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

prima della immissione del prodotto sul mercato. A controllare i vaccini in Italia è l'Istituto Superiore di Sanità. Tutti i test devono essere conformi a quanto stabilito sia nell'autorizzazione all'immissione in commercio che dalla relativa monografia della Farmacopea Europea".

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

I controlli sulla sicurezza

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

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

attivo che sarà poi usato per la formulazione contenga principalmente le proteine desiderate (HA e NA).

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

Sicurezza non vuol dire innocuità

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

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

Anche la sicurezza di un vaccino dovrebbe essere valutata mediante studi randomizzati, cosa che normalmente non viene fatta. Ad esempio, nella relazione dell'ISS sugli studi di sicurezza del vaccino antimeningococco B si legge. *“In tutti gli studi considerati gli eventi avversi sono stati analizzati attraverso un processo di imputabilità basato, a giudizio degli investigatori, sulla*

relazione temporale e la plausibilità biologica. Non sempre sono disponibili, quindi, tutti i dati relativi agli eventi rilevati ma soltanto quelli relativi agli eventi giudicati imputabili al vaccino. Questa procedura, sebbene spesso utilizzata negli studi clinici, è discutibile dal momento che la procedura di randomizzazione dovrebbe assicurare la migliore confrontabilità tra i gruppi in studio, il miglior controllo dei fattori di confondimento e, di conseguenza, la possibilità di definire la relazione di causalità tra trattamento ed effetti osservati sia per gli effetti positivi (efficacia) sia per quelli negativi (rischio)". [15]

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

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

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

Effetti avversi, rari?

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

Una posizione corretta è espressa da Zanoni e collaboratori:⁴¹ *“Se con la definizione di “vaccino sicuro” intendiamo un prodotto che è totalmente esente da effetti collaterali, allora nessun vaccino è sicuro al 100%. Esattamente come nessuna attività umana è sicura: un certo rischio, per quanto piccolo esiste in tutte le nostre attività”*. Nel sito USA Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) sono riportate casistiche ampie ed accurate di tali eventi avversi, cui si rimanda non essendoci qui spazio di trattazione analitica.⁴²

La valutazione continua delle informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e tutte le attività finalizzate ad assicurare un rapporto rischio/beneficio dei farmaci in commercio favorevole per la popolazione rientrano nell'ambito della farmacovigilanza. I dati sulla sicurezza dei farmaci vengono ricavati da differenti fonti: segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, studi, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche, ecc. In particolare, le segnalazioni spontanee di reazioni avverse a farmaci (ADR) vengono raccolte mediante la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), un network esteso su tutto il territorio nazionale che comprende l'AIFA, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, 204 Unità Sanitarie Locali, 112 Ospedali, 38 IRCCS (Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico) e 561 industrie farmaceutiche”. (Dal sito dell'AIFA)⁴³

In passato l'uso dei vaccini portò a gravi conseguenze, come nel caso di molte reazioni avverse di certi vaccini attenuati come l'antipolio orale, che fu infatti ritirata, invero con un certo ritardo e lasciando molti soggetti danneggiati (come sta ora avvenendo in Africa dove il vaccino Sabin è ancora usato). Anche l'antipertosse a cellule intere fu sostituita per ridurre la frequenza di reazioni avverse. Come per i farmaci, esistono dei registri di “sospette” reazioni avverse che vengono aggiornati in tempo reale e testimoniano che i vaccini sono tra i farmaci con maggior numero di segnalazioni, circa al pari dei farmaci antitumorali. Nel 2015 vi sono state 7.892 segnalazioni di reazioni avverse ai vaccini, di cui 6.277 nei primi due anni di vita. È vero che la cultura delle segnalazioni sta iniziando a diffondersi negli operatori sanitari e che alcune Regioni stanno perfezionando i sistemi di raccolta e trasmissione dei casi, ma pure l'AIFA sostiene che molti casi sfuggono in quanto non vengono segnalati, soprattutto dai pediatri di libera scelta e dai medici di medicina generale.⁴⁴

Possibili effetti a lungo termine?

Che ci sia un rischio piccolo, ma non trascurabile, di reazioni avverse è quindi indubbio. Ma esiste un altro problema di difficile soluzione che dovrebbe far riflettere: le reazioni avverse che vengono segnalate come possibilmente dovute alla vaccinazione sono solo quelle delle malattie acute che

41 <http://www.vaccinarsi.org/vantaggi-rischi-vaccinazioni/rischi/rischi-reali-connessi-alle-vaccinazioni.html>

42 <https://vaers.hhs.gov/index>

43 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/la-sicurezza-dei-farmaci> 28.01.2017

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

seguono la vaccinazione stessa in un lasso di tempo relativamente breve (ore o giorni), mentre è altamente probabile che passino inosservate le reazioni avverse nella forma di malattie croniche. Ad esempio, è stato accertato solo recentemente che un vaccino anti-influenzale molto diffuso ai tempi della (presunta e propagandata) epidemia di influenza suina (Pandemrix) ha causato un aumento significativo di casi di diabete di tipo 1 [85]. Questo non fu possibile vederlo al momento della vaccinazione, ma è stato scoperto dopo anni riguardando indietro le casistiche.

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

Plausibilità di reazioni iper-infiammatorie, anche croniche

È chiaro che le reazioni al vaccino sono di solito delle forme di eccesso di attivazione del sistema immunitario e dell'infiammazione locale e sistemica. Questo per il semplice motivo che il vaccino ha componenti specifiche (antigeni) e componenti aspecifiche (adiuvanti) fatte apposta per attivare tali reazioni, certo ad una intensità generalmente inferiore alla malattia naturale. Le componenti specifiche possono innescare un'immunità contro gli antigeni microbici, ma anche una auto-immunità nel caso esista un mimetismo molecolare (somiglianza) tra sequenze proteiche dell'antigene e sequenze proteiche di componenti dell'organismo o recettori HLA [87-90]. Le componenti aspecifiche (adiuvanti) sono fatte per aumentare l'efficacia dell'immunizzazione, ma inevitabilmente aumentano anche altri processi infiammatori se presenti nel soggetto che riceve il vaccino. Infatti le componenti informative delle reazioni infiammatorie (particolarmente le citochine) si diffondono nell'organismo e vanno a stimolare altri processi reattivi preesistenti innescati da qualsiasi altro fattore patogeno acuto o cronico.

Le malattie indotte da iperimmunizzazione conseguente alla somministrazione di vaccini sono dovute a sensibilità a uno dei componenti del vaccino ed esacerbazione di sintomi atopici o vasculiti preesistenti [91]. Secondo gli autori, non si tratta tanto di allergie quanto di reazioni "pseudoallergiche", con sintomi simili ma a diversa patogenesi. Questo tipo di reazioni è molto frequente con il BCG, per questo ora tale vaccino è ora riservato a persone a rischio di esposizione a *Mycobacterium tuberculosis*. L'allergia alle uova può causare reazioni al vaccino contro il tetano, l'orticaria è frequente dopo la vaccinazione contro l'epatite, il granuloma da alluminio si presenta dopo i vaccini che lo contengono, soprattutto nei bambini piccoli, e la

vasculite dopo la vaccinazione contro l'influenza. La vasculite è una complicazione rara ma molto grave della vaccinazione per l'influenza e per questo si raccomanda che la vaccinazione non venga ripetuta per pazienti che presentano tale sindrome con anticorpi anti-citoplasma di neutrofili (ANCA)[92].

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

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

È chiaro che un vaccino funziona tanto meglio quanto più attiva il sistema immunitario. Il problema qui è chiaro: gli adiuvanti non attivano solo l'immunità verso la malattia, ma attivano praticamente **QUALSIASI PROCESSO IMMUNITARIO E INFIAMMATORIO** esistente nel corpo. Esistono molte malattie croniche, invero la maggior parte, in cui l'infiammazione è meccanismo chiave: arteriosclerosi, sclerosi multipla, malattie reumatiche, broncopneumopatie, encefalopatie di vario tipo con varie cause infettive, tossiche, alimentari o autoimmuni per pregresse malattie anche lontane nel tempo. In tutti questi casi, iniettare un adiuvante, soprattutto per via parenterale (la via orale di solito è tollerogena), equivale ad aumentare la probabilità che la malattia si riaccenda (se in quel momento è in fase di remissione) o peggiori (se è già attiva).

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

Il fatto stesso che il vaccino iniettato localmente produca (per azione sinergica dell'antigene e degli adiuvanti) una risposta febbrile dimostra, senza bisogno di analisi, che è avvenuta una risposta **SISTEMICA**. Le risposte sistemiche all'infiammazione locale comportano certamente la produzione

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

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

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

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

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

Vaccini e aterosclerosi

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

Tutti sanno che le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono particelle complesse composte di colesterolo libero ed esterificato, trigliceridi, fosfolipidi e una singola copia di apolipoproteina B-100 (apoB100). Anche se la sua funzione fisiologica è di portare colesterolo a tutte le cellule del corpo, le LDL possono finire nello spazio subendoteliale delle arterie e avviare un processo patologico che culmina nella formazione della placca aterosclerotica. Una volta intrappolato nell’intima, particelle LDL subiscono numerose variazioni, innescando reazioni pro-infiammatorie pilotate dai cellule dell’immunità innata e adattativa e dalle piastrine. Le LDL modificate della placca si possono comportare da antigeni, attivare le cellule T e il rilascio di citochine che sono eventi chiave per l’aterogenesi [97,98]. Altrettanto possono fare le cosiddette “heat-shock proteins” (HSP) che sono considerate dei segnali di “stress” cellulare dovuto a vari fattori chimici e fisici [99]. In tal senso, l’aterosclerosi potrebbe essere assimilata ad una malattia autoimmune [100,101].

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

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

I numeri delle segnalazioni di reazioni avverse

In generale, le reazioni avverse gravi ai vaccini sono fenomeni rari, mentre molto più frequenti sono le segnalazioni di casi meno gravi. Nel 2015 è stato pubblicato dall'AIFA (Agenzia Italiana per il Farmaco) un rapporto sulle reazioni avverse ai vaccini nel 2013⁴⁵. Si legge: *“Le reazioni avverse segnalate attraverso i sistemi di vigilanza passiva, rappresentano dei sospetti e non la certezza di una relazione causale tra prodotto (vaccino) somministrato e reazione. Infatti alcuni eventi possono essere interpretati come reazioni avverse perché si manifestano in coincidenza temporale con la vaccinazione. Dalle analisi delle segnalazioni spontanee non è possibile calcolare l'incidenza delle reazioni”*. La prima parte del discorso richiamante alla cautela è corretta, il finale però lascia un po' a desiderare: se non è possibile calcolare l'incidenza, allora a cosa serve tale rapporto? Comunque sia, i dati sono interessanti: le segnalazioni di sospette reazioni avverse da vaccino nel 2013 sono state 3.727, mentre nel 2012 erano state 2.555.⁴⁶ In relazione all'età, circa il 78% delle segnalazioni (2.915) ha riguardato i bambini fino a 11 anni, il 5% gli adolescenti (177), l'11% gli adulti (406) e il 6% i soggetti ultrasessantacinquenni (229). Oltre metà delle segnalazioni del 2013 ha riguardato i vaccini batterici; il tasso di segnalazione osservato è di 11,7 per 100.000 dosi per i vaccini virali, 49,1 per i vaccini batterici, 78,9 per i vaccini batterici e virali in associazione. Tassi di segnalazione elevati sono stati riscontrati per i vaccini varicellosi (165,8 per 100.000 dosi) e per i vaccini della diarrea da rotavirus (123,7 per 100.000 dosi). La maggior frequenza di segnalazione tra i vaccini batterici ha riguardato i vaccini pneumococcici (72,5 per 100.000), seguiti dai vaccini meningococcici (40,9 per 100.000) e dai vaccini tetanici (21,3 per 100.000). Per quanto riguarda i vaccini virali la maggior parte delle segnalazioni ha riguardato i vaccini contro morbillo, parotite e rosolia (MPR) o morbillo, parotite, rosolia e varicella (MPRV) (90,5 per 100.000), i vaccini varicellosi (165,8 per 100.000), i vaccini anti-influenzali (1,8 per 100.000) e i vaccini contro il papillomavirus (30,0 per 100.000). Le reazioni veramente gravi segnalate sono state 433 e quelle che hanno causato la morte 8. Le segnalazioni di reazioni insorte dopo somministrazione di

45 http://www.agenziapharmaco.gov.it/sites/default/files/RapportoVaccini2013_0.pdf

46 Come riportato sopra, nel 2016 è stato pubblicato un rapporto su tutti i farmaci, in cui si consideravano brevemente anche i vaccini. Nel 2015 le segnalazioni di reazioni avverse ai vaccini sono state 7892.

vaccino esavalente nel 2013 sono state 1.343 con un tasso di segnalazione pari a 90 per 100.000 dosi vendute e, tra queste, le reazioni gravi sono state 141 (10,5%).

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

I dati del CDC americano portano frequenze di reazioni avverse piuttosto elevate⁴⁷, come si vede dalla seguente tabella

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

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

47 <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00046738.htm#00001895.htm>

Se si pensa che un bambino può ricevere anche 20 dosi di vaccini nei primi 5 anni, è evidente che le reazioni avverse sono 20 volte più frequenti di quanto indicato in tabella. Ovviamente si può aprire la discussione su cosa si intenda per reazione grave o meno, ma questo è argomento alquanto opinabile, in cui entrano valutazioni su cosa sia “normale” e che va valutato dal medico assieme al paziente, volta per volta. Si potrebbe anche aggiungere che è un po’ difficile dire se le convulsioni sono una reazione grave o meno grave alla vaccinazione, in quanto interessano un bambino che non sa esprimere le proprie sensazioni, eppure nella guida alle controindicazioni ai vaccini⁴⁸ esse NON sono considerate controindicazioni alla vaccinazione esavalente: *“convulsioni entro 3 giorni da una somministrazione precedente di esavalente; disturbi neurologici stabilizzati (es. convulsioni ben controllate, paralisi cerebrale, ritardo dello sviluppo); episodio di ipotonia-iporesponsività nelle 48 ore successive la somministrazione di una precedente dose di esavalente; pianto persistente e incontrollato per più di 3 ore dopo una precedente somministrazione di esavalente”*.

Morbillo-parotite-rosolia

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

Naturalmente, la questione dei danni neurologici successivi a inoculazione del vaccino MPR non è limitata al caso dell'autismo. Tra la fine degli anni '80 e l'inizio degli anni '90, sul British Medical Journal e sul Lancet, vengono descritti dei casi di meningite dopo vaccinazione MPR col vaccino TRIVIRIX, poi rinominato PLUSERIX e con tale marchio commercializzato anche nel Regno Unito e in Giappone [108] con anche isolamento del virus del morbillo vaccिनico [109]. Le autorità britanniche decisero di non procedere in alcun modo, continuando a permettere l'utilizzo di quel vaccino. E non è tutto. Nel 1989 un secondo vaccino contenente il ceppo Urabe fu approvato con il nome di Immravax nel Regno Unito, senza alcun cenno ufficiale o preoccupazione circa il possibile insorgere di meningite post-vaccinica. Solo nel 1992, dopo molti report di bambini colpiti da meningite e nel corso di una campagna di stampa accusatoria nei confronti del governo britannico, Pluserix e Immravax saranno definitivamente sospesi e sostituiti da un nuovo vaccino. Si arriva così al 1994, anno in cui Rutter pubblica una revisione sulle possibili cause dell'autismo, suggerendo che non può essere escluso un legame con le vaccinazioni [110]. Nel 1995 un aumento notevole di casi di autismo in Giappone a seguito della inoculazione del vaccino MPR [111] ne portò al ritiro su tutto il territorio nazionale e addirittura vennero sospesi tutti i programmi

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

nazionali di vaccinazione con MPR. Tra il 1995 e il 1997 due lavori, uno danese e l'altro israeliano, segnalano un possibile collegamento tra la vaccinazione MPR e la comparsa di disturbi neurologici gravi, come atassia [112]. Nel 1998 la prestigiosa rivista americana Pediatrics pubblica un articolo relativo al registro USA del programma di indennizzo dei danni da vaccino (US National Vaccine Injury Compensation Program), dove vengono descritti danni neurologici permanenti e decessi successivi alla vaccinazione MPR [113]. Gli autori identificarono nei registri di morte dal 1970 al 1993, negli USA, 48 casi di reazioni gravissime (8 morti e gli altri grave regressione mentale, convulsioni croniche, deficit motori) in bambini tra i 10 e i 49 mesi che avevano appena ricevuto il vaccino anti-morbillo monovalente o in combinazione con altri (nessun caso per pertosse o rosolia monovalenti). Secondo gli autori questo cluster non poteva essere dovuto al caso e suggerisce che "a causal relationship between measles vaccine and encephalopathy may exist as a rare complication of measles immunization". Quindi: la possibilità c'è, ma è rara.

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

Sinergismi patogeni

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

Un'altra interessante ricerca, pubblicata nel febbraio 2017, riguarda uno studio osservazionale condotto dal 1978 al 1983 su bambini che sono stati sottoposti a vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse (DTP) e anti-poliomielite orale (OPV) [116]. I bambini facevano parte di una popolazione urbana dello stato africano Guinea-Bissau, dove erano stati introdotti questi vaccini, nell'ambito dell'Expanded Program on Immunization deciso dall'OMS. Gli autori hanno raccolto dati relativi alla mortalità dei bambini vaccinati e non vaccinati, al di sotto dei cinque anni, e li hanno messi a

confronto. I bambini oggetto dello studio non presentavano difficoltà di natura socio-economica di una particolare rilevanza e neppure problemi legati alla malnutrizione. Tutti i bambini sia i vaccinati con DTP sia i bambini non vaccinati appartenevano alla medesima coorte di bambini nati nella regione di Bandim e partecipavano al suddetto programma di controllo sanitario. L'esclusione dal programma di vaccinazione era basata esclusivamente sull'età, in quanto il vaccino era somministrato solo ai bambini di età compresa tra i tre e i cinque mesi. Alla fine, confrontando i due gruppi di bambini vaccinati con DTP e bambini non vaccinati, la mortalità del primo gruppo era cinque volte superiore rispetto al gruppo dei non vaccinati. Nella ricerca si forniscono tabelle e dati relativi. Gli autori dello studio concludono: *“Sfortunatamente il vaccino DTP è il vaccino più ampiamente usato e la proporzione di chi riceve questo vaccino è considerato un indicatore della riuscita dei programmi di vaccinazione delle varie nazioni. Deve preoccupare il fatto che l'impatto delle vaccinazioni sul livello di salute e il tasso di mortalità non siano stati studiati con esperimenti randomizzati. Tutte le prove scientifiche, al momento disponibili suggeriscono che il vaccino DTP può uccidere più bambini di quanti ne potrebbe salvare evitando di farli ammalare di tetano, difterite o pertosse. In parole povere, il vaccino protegge i bambini dalle malattie coperte dal vaccino ma, al contempo, li rende più suscettibili ad ammalarsi di malattie infettive diverse e non correlate”*.

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

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

Alcuni vaccini contengono parecchio alluminio. Ad esempio per il vaccino esavalente Infanrix, nel “*Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto – (Fonte: A.I.F.A.)*”⁴⁹ contiene Tossoidi difterici, Tossoidi tetanici, Tossoidi pertossici, Emoagglutinina filamentosa, Pertactina, ciascuno dei quali adsorbito su 0,5 mg di alluminio (sotto forma di alluminio idrossido), più Antigene

⁴⁹ http://www.torrinomedica.it/farmaci/schedetecniche/Infanrix_Hexa.asp

dell'epatite B e Polisaccaride dell'*Haemophilus influenzae* tipo b, ciascuno dei quali adsorbito su 0,32 mg di alluminio. In totale fa più di 3 mg di alluminio. Visto che il peso atomico del metallo è 27, si può calcolare che ogni iniezione comporta la somministrazione di circa 10^{20} molecole (cento miliardi di miliardi). Ogni vaccinazione è raccomandata in due o tre dosi. Dove vada a finire l'alluminio iniettato non è dato sapere. Tanto è vero che si legge: "05.2 Proprietà farmacocinetiche. La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini."

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

Sono state descritte in alcuni individui le relazioni di sindrome da stanchezza cronica, disfunzioni cognitive, mialgia, disautonomia e caratteristiche autoimmuni / infiammatorie temporalmente legati alle somministrazioni di un vaccino. Lo studio è stato volto a valutare la funzione del cervello del topo di laboratorio e la concentrazione di alluminio 180 giorni dopo l'iniezione di varie dosi di Alhydrogel® (200, 400 e 800 µg alluminio / kg di peso corporeo). Sono state valutate le performance cognitive e motorie con 8 test convalidati, l'attivazione della microglia e il livello di alluminio accumulato. La cosa strana è che è stato osservato un insolito effetto neuro-tossicologico limitato alla dose più bassa di Alhydrogel®. I livelli cerebrali e l'attivazione della microglia sono stati selettivamente aumentati negli animali esposti alla dose più bassa. Secondo gli autori, questo paradosso si spiega perché le dosi più basse contenevano delle sospensioni di nanoparticelle molto piccole (tali da attivare la fagocitosi e l'infiammazione), mentre quelle più alte contenevano aggregati grossolani. Gli autori concludono dicendo che in ogni caso l'opinione che la neurotossicità dell'adiuvante dipenda dalla dose appare troppo semplicistica.

Ancora sulla sorveglianza

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

È stato riportato nel 2012 che anche in Inghilterra il sistema di sorveglianza di reazioni avverse ai farmaci (compresi i vaccini) è molto inefficiente, nel senso che si stima segnali solo il 5% degli

episodi che si verificano [125] Pur tenendo conto di questo problema, lo studio inglese riporta che tra il 2000 e il 2009 sono state effettuate 222.755 segnalazioni. Tra le 22.102 segnalazioni pediatriche, il 66% era dovuto ai vaccini con in testa il vaccino per il Meningococco C. Le infermiere hanno segnalato più casi dei medici.

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

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

Autoimmunità

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

È noto che adiuvanti e vaccini possono indurre, seppure raramente, reazioni autoimmuni e manifestazioni infiammatorie nei soggetti sensibili e tale eventualità è sostenuta anche da studi su animali [127]. Per valutare gli effetti di adiuvanti a base di alluminio contenuti nel vaccino HPV

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

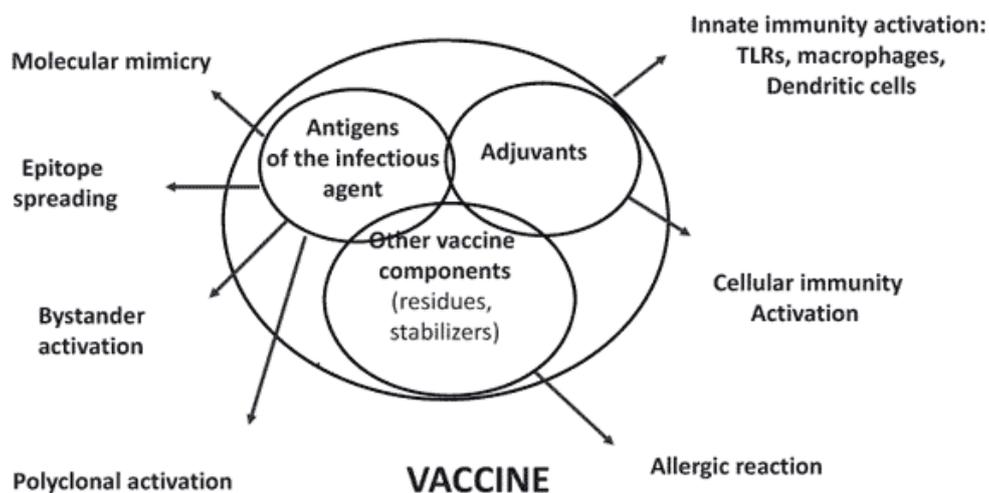
Recentemente le preoccupazioni per gli effetti avversi della vaccinazione anti-HPV sono aumentati. In particolare, è stata segnalata la comparsa, dopo tale vaccinazione, delle sindromi come "safety signals-complex regional pain syndrome" (CRPS), "postural orthostatic tachycardia syndrome" (POTS) e "chronic fatigue syndrome" (CFS); tali sindromi hanno molti sintomi in comune. La frequenza di ciascuna di queste ha una bassa associazione statistica con la vaccinazione, ma se considerate insieme mediante una analisi di "cluster" mirata ad identificare i gruppi più a rischio, tale associazione aumenta notevolmente [129]. Mediante tale ricerca si sono anche trovati dei nuovi sintomi (cefalea e vertigini e stanchezza o sincope) che essendo molto generici erano sfuggiti alle precedenti analisi. Sono stati; tre di questi quattro termini AE sono stati segnalati in > 50% delle relazioni inclusi nei grappoli. Questi cluster hanno una maggiore percentuale di casi gravi rispetto ai rapporti sul rischio da HPV precedentemente conosciuti. In conclusione, l'analisi cluster rivela ulteriori segnalazioni di eventi avversi dopo la vaccinazione HPV e descrive sintomi che si sovrappongono quelli riportati nei casi di segnalazioni di POTS, CRPS, e CFS, sintomi che non comparivano come diagnosi esplicite. Gli autori invitano a fare più ampie analisi delle segnalazioni spontanee per identificare meglio le serie di casi rilevanti per la sicurezza del vaccino.

Dal 2000 un'intensa attività di ricerca è stata condotta sui determinanti microbici o vaccinici che possono avere sequenze comuni crossreattive. In un recente lavoro è stato creato un registro che comprende attualmente più di 300 casi di ASIA (Sindrome Infiammatoria Autoimmune Indotta da Adiuvanti) che sono stati segnalati da diversi medici in tutto il mondo, che descrivono le varie condizioni autoimmuni indotte da diversi adiuvanti. In tale registro è data particolare rilevanza al rapporto tra la ASIA e il lupus eritematoso sistemico e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi [130].

L'emergere della sindrome autoimmune post-vaccinale è associato ad una predisposizione genetica individuale, per esempio HLA-DRB1 o HLA-DRB4, come conseguenza dell'esposizione a ulteriori fattori esterni o endogeni scatenanti l'autoimmunità[130].

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

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



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

Sindrome da adiuvanti

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

Gli adiuvanti sono composti incorporati nei vaccini per migliorare l'immunogenicità e lo sviluppo di queste molecole è diventato un campo di espansione della ricerca negli ultimi decenni. L'aggiunta di un adiuvante ad un antigene porta a diversi vantaggi, tra cui risparmio di dose di antigene e l'induzione di una risposta immunitaria più rapida, più ampia e più forte. Molte di queste sostanze sono state approvate, tra cui sali di alluminio, emulsioni di olio in acqua, virosomi. Gli adiuvanti sono stati recentemente implicati nella nuova sindrome denominata ASIA, che descrive una serie di condizioni cliniche, tra cui reazioni avverse dopo la vaccinazione[141,142]. Tra le manifestazioni cliniche più comuni troviamo febbre, mialgia e artralgia o artrite [143]. Recenti studi implicano una rete di meccanismi nello sviluppo di malattie autoimmuni indotte da adiuvante, in particolare in quelli associati con composti a base di alluminio. Nel meccanismo di tale sindrome entrano i "Toll-like receptors" (TLRs), una classe di recettori molto diffusi che riconoscono in modo prevalentemente aspecifico dei "patterns" di strutture molecolari di molti tipi di patogeni. Uno dei più importanti è il TLR4, che riconosce anche il lipopolisaccaride dei batteri G- (endotossina). Da notare che il gene per TLR4 è molto polimorfo nella popolazione, cosa che potrebbe comportare una variabilità genetica di suscettibilità allo stimolo infiammatorio da adiuvante. Se queste prime evidenze fossero confermate, si potrebbe disporre di biomarkers che identificherebbero con test di laboratorio la suscettibilità genetica in specifici sottogruppi di pazienti, cosa che oggi non è possibile[144]. Oggi si dispone di pochissimi mezzi per identificare i soggetti a rischio, se si eccettua la normale anamnesi pre-vaccinale che dovrebbe essere fatta di routine. Tale anamnesi però è in grado di segnalare solo condizioni cliniche già conosciute o recenti, non la suscettibilità genetica o acquisita che non sia associata ad un'evidente patologia. Forse una maggiore accuratezza nella tipizzazione immunologica (ad esempio tramite test di attivazione dei linfociti del paziente) potrebbe contribuire con maggiore cura alla identificazione del rischio vaccinale. Non risulta però che siano in corso molte ricerche in questo campo. Anche l'eterogeneità genetica del citocromo P450 andrebbe considerata per valutare il rischio di interazioni tra farmaci e vaccini[145], ma di fatto non si fa.

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

In ogni caso, la presenza di virus, prioni o altre proteine, pezzi di DNA o di RNA, che 'inquinano' involontariamente il preparato vaccinale può avere effetti totalmente imprevedibili, come nel caso di frammenti di DNA virale trovati legati all'adiuvante alluminio, che mostrano caratteristiche

molecolari di nuovi composti chimici difficilmente isolabili e studiabili [147]. A scopo precauzionale, sarebbero necessari nuovi specifici studi preclinici e clinici che dimostrino realmente l'innocuità di tali vaccini, perché alla luce della odierna conoscenza di immunologia, genetica ed epigenetica, non si può escludere che potrebbero sorgere nuove allergie e/o effetti indesiderati oggi impensabili verso queste sostanze, dato che non sono state sufficientemente sperimentate.

Come cronicizzano le malattie?

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

È chiaro che i vaccini innescano una reazione infiammatoria locale e sistemica (il fatto stesso che si instauri la memoria immunitaria è una prova di tale reazione sistemica). Tale reazione, solitamente mite e reversibile in quanto si tratta di una malattia artificiale appositamente concepita come più leggera di quella naturale, nella teoria corrente lascia solo una "memoria" dell'antigene usato a livello dei linfociti. Le moderne vedute della patologia generale e della epigenetica inducono a pensare che resta una "traccia" molto più ampia, profonda e complessa, nell'insieme molecolare-cellulare e organico. Certamente, nella maggior parte dei soggetti la reazione infiammatoria reversibilizza spontaneamente e, addirittura, la "traccia" lasciata è di ordine positivo, vale a dire rafforza le difese. Lo stesso problema, si badi bene, vale in linea generale per tante altre reazioni, come quella del sistema cardiovascolare o simpatico-midollare dopo ripetuti stress, o del sistema scheletrico dopo una frattura.

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

Un comitato di esperti stabilito per indagare questi problemi ha ammesso che è difficile confermare o escludere questo tipo di rischi⁵⁰: [153] *"Il Comitato è stato incapace di rispondere alla*

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

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

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

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

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

- Vi possono essere anche *depositi patologici* (colesterolo, amiloide, calcio, lipidi o glicogeno intracellulari) ed anche la sclerosi stessa può portare a successivi problemi per la circolazione nei tessuti e quindi la nutrizione delle cellule.

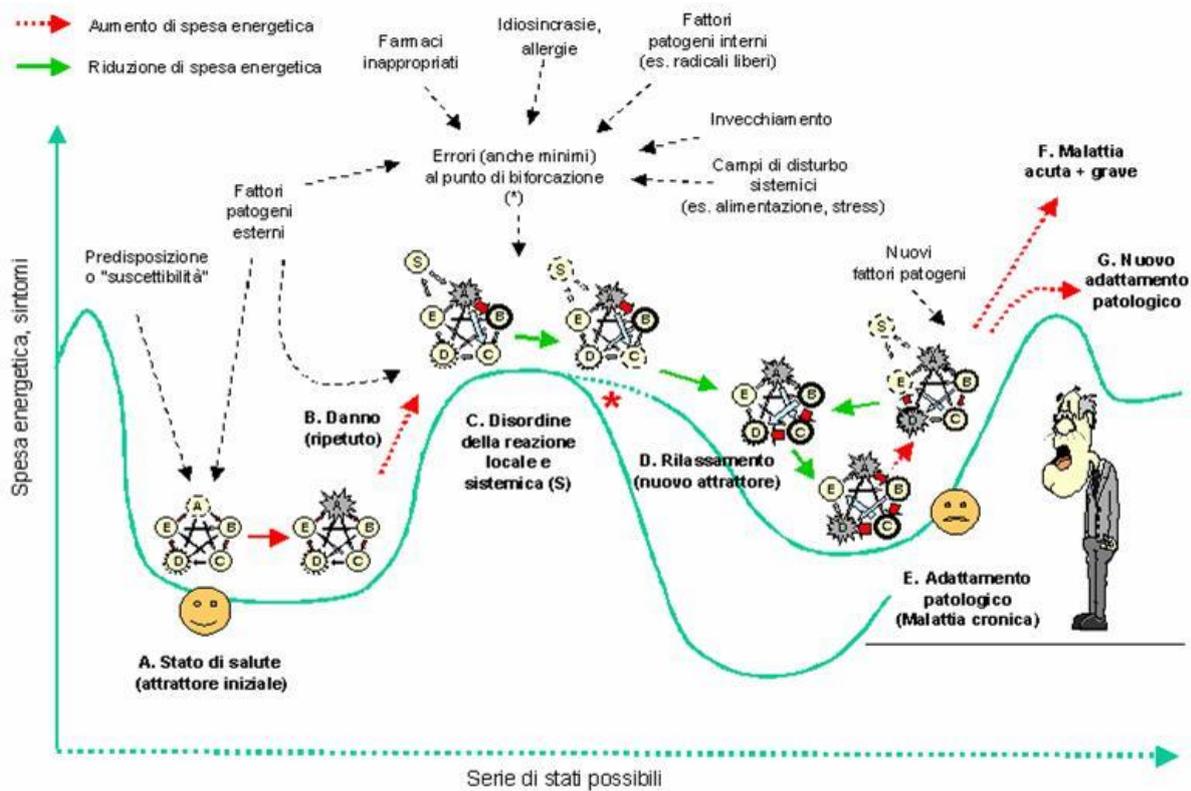
Un altro punto critico è il *caos*, che è presente normalmente nell'omeodinamica di reti multiple e incrociate come le citochine, i neuropeptidi, il sistema endocrino, le reti idiotipo-antiidiotipo, l'equilibrio HLA-recettori immunitari [154,155]. Il caos di per sé non è un elemento negativo, in quanto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

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

Gli attrattori dinamici

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

Senza voler trattare tutto nei dettagli, per cui si rimanda al testo originale [148], un'importante fase dello sviluppo di patologia cronica, è il disordine delle reazioni omeodinamiche locali e sistemiche, le quali normalmente sono capaci di riparare vari tipi di danno, possono andare incontro a un "*adattamento patologico*" per causa delle stesse "regole" di comportamento delle reti. Da questo punto di vista, la malattia cronica consiste essenzialmente nel passaggio del sistema omeodinamico (rete), che è coinvolto nella reazione, verso un diverso bacino di attrazione, caratterizzato da un *pattern* (memoria associativa) meno stabile di quello normale e sano.



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

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

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

guarigione. Ciò, comunque, comporta l'ingresso in una situazione energeticamente "irreversibile", in un ciclo che si auto-mantiene, destinato a rimanere tale se qualcosa dall'esterno non perturba nuovamente il sistema.

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

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

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

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

La patologia è provocata dagli effetti cumulativi di disturbi dell'omeodinamica, quando la capacità regolatrice e compensatrice è superata o disordinata. Le (tante) diverse malattie croniche sono quindi assimilabili a tanti attrattori, più o meno diversi tra loro, in cui le reti locali e generali

finiscono a seguito delle modifiche dei nodi e/o delle connessioni, a partire da una “base comune” che è data geneticamente a ciascuna specie.

Sistema neuroimmunoendocrino

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

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

neuroendocrine tra i due organi e, quindi, l'importanza della salute e buon funzionamento dell'intestino nel conservare la salute e il buon funzionamento del cervello.

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

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

Ovviamente, non è detto che tutti questi squilibri debbano essere presenti simultaneamente per determinare il viraggio di una malattia acuta verso la cronicizzazione. La multifattorialità di questo possibile evento è tale che in ogni individuo possono sinergizzare diverse situazioni e diversi fattori per creare una situazione di stress cronico sui tessuti e su particolari centri di controllo tali da minare la corretta gestione della omeodinamica molecolare e funzionale.

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

Per quanto detto (approfondimenti nel libro citato) ed in relazione ai vaccini, è altamente plausibile che una risposta "patologica" e "patogena" allo stimolo infiammatorio-immunitario indotto dal vaccino si possa verificare in POCHI CASI, quando il "sistema" (intendendo con questo l'insieme delle strutture molecolari, locali e sistemiche) viene sollecitato in un momento in cui si trova lontano dall'equilibrio per la presenza di altri fattori di disturbo come quelli sopra indicati. Un bambino sano (geneticamente sano e non alterato da altri fattori concomitanti) dovrebbe poter sopportare bene la vaccinazione, soprattutto se fatta con non troppi antigeni contemporaneamente. (NB: non basta che non abbia avuto la febbre negli ultimi giorni per dire che è sano). Un bambino "non sano" può invece subire lo stesso leggero stimolo come un fattore in più che disturba la sua omeodinamica e rischia di instaurare risposte patologiche non adattative. Anche la somministrazione di più antigeni contemporaneamente potrebbe, in teoria, causare lo

stesso problema. Particolare importanza a questo riguardo dovrebbe avere la valutazione delle abitudini alimentari e dell'alvo, perché la flora batterica intestinale e la permeabilità della mucosa alle tossine sono elementi fondamentali per la salute globale del bambino, ivi compresa la salute del cervello.[161,162]. Curiosamente, su questo argomento di crescente importanza in medicina, ha scritto un lavoro scientificamente dignitoso (essendone uno dei massimi esperti) anche il "famigerato" Wakefield[163].

Stato di salute dei bambini non vaccinati

Curiosamente, esistono pochi studi che confrontano lo stato di salute di soggetti vaccinati con quello di soggetti non vaccinati. È chiaro che tali studi, se condotti in Paesi ad alta prevalenza di malattie infettive, dimostrano che i bambini vaccinati vivono di più e meglio. Invece, se ci si riferisce ai Paesi in cui la vaccinazione è pratica comune, è difficile trovare dati su gruppi confrontabili e quindi attendibili. È comunque interessante un lavoro pubblicato dal Lancet tempo fa (1999) in cui gli autori hanno confrontato, in uno studio trasversale, 295 bambini dai 5-13 anni in due scuole svedesi, in cui si applica il metodo antroposofico steineriano, con 380 bambini della stessa età in due scuole vicine[164]. Le persone che seguono uno "stile di vita" antroposofico fanno molto meno uso di antibiotici e hanno poche vaccinazioni, e la loro dieta di solito contiene lattobacilli che possono influenzare la microflora intestinale. Gli autori hanno correlato la storia di atopie, le malattie infettive, l'uso di antibiotici, le vaccinazioni e le variabili sociali e ambientali. Sono stati fatti test cutanei per 13 allergeni comuni e analizzati nel siero anticorpi IgE specifici. Nelle scuole steineriane, il 52% dei bambini aveva avuto antibiotici in passato, rispetto al 90% nelle scuole di controllo: il 18% e il 93% dei bambini, rispettivamente, avevano avuto l'immunizzazione combinata contro morbillo, parotite e rosolia, e il 61% dei bambini delle scuole steineriane avevano avuto il morbillo. Una dieta contenente verdure fermentate e lattobacilli vivi era consumata dal 63% dei bambini nelle scuole steineriane, rispetto al 4,5% nelle scuole di controllo. Test cutanei e analisi del sangue hanno dimostrato che i bambini delle scuole steineriane hanno minore prevalenza di atopia rispetto ai controlli (odds ratio 0,62 [IC 95% 0,43-0,91]). C'era una relazione inversa tra il numero dei tratti caratteristici di uno stile di vita antroposofica e il rischio di atopia (p per trend = 0.01). Gli autori hanno concluso che la prevalenza di atopia è più bassa nei bambini provenienti da famiglie antroposofici che nei bambini di altre famiglie e che quindi lo stile di vita di quel tipo può ridurre il rischio di atopia nell'infanzia.

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

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

Inoltre, vi è un interessante sondaggio in corso in Germania con questionari distribuiti a famiglie di bambini non vaccinati, con attualmente 12.583 partecipanti⁵¹. I dati, non ancora pubblicati su riviste scientifiche e reperibili solo su internet, vengono confrontati con lo studio sanitario "KIGGS"[166], sempre fatto in Germania tra bambini nella popolazione generale. I risultati di questo sondaggio sembrano mostrare che i bambini non vaccinati sono meno colpiti da malattie comuni rispetto ai bambini vaccinati. Lo studio indipendente è auto-finanziato e non è sponsorizzato, basandosi su offerte e pubblicità su Google. Ognuno dei soggetti inclusi sono casi reali con documentazione medica. Nello stesso sito si citano tre altri studi che, a loro dire, hanno avuto risultati simili. Questi dati ovviamente vanno presi per quelli che sono, vale a dire risultati preliminari (in corso d'opera) di una raccolta auto-organizzata e auto-referenziale, la cui metodologia lascia alquanto a desiderare. Sono riportati in questa sede come una ipotesi di lavoro, in mancanza di altra letteratura più attendibile e per sottolineare come sarebbe molto importante che qualche agenzia indipendente e pubblica li verificasse nell'interesse della collettività.

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

Il fatto che questo importante tema non sia stato affrontato ancora con sufficiente determinazione sul piano sperimentale non può non preoccupare. Uno dei motivi della mancanza di evidenze certe sta nel fatto che in Italia i bambini non vaccinati sono veramente pochi e appartengono a famiglie con particolare stile di vita, per cui è difficile isolare le corrette variabili. Il problema diventerà poi insolubile (per mancanza di gruppi adeguati di controllo) se l'obbligo vaccinale diverrà così

51 <http://www.vaccineinjury.info/survey/results-unvaccinated/results-illnesses.html>