



ISTUD Business School

Master Scienziati in Azienda XVII Edizione

Il vaccino: da salvavita a demone

Chiara Ceccopieri

Ornella De Luca

Valeria Di Nardo

Alessia Marra Campanale

Barbara Maria Rosaria Pagano

Maria Soprano

Sommario

1.Introduzione.....	4
2. Il sistema immunitario: vaccini ed immunizzazione	6
2.1. Vaccini attenuati o vivi	9
2.2. Vaccini inattivati.....	10
2.3. Vaccini a subunità	10
3. La storia del vaccino	11
4. Vaccinarsi in Italia	15
4.1. Criteri di vaccinazione	15
4.2. Obiettivi dei programmi vaccinali	16
4.3. Calendario vaccinale	16
4.3.1. Primo anno di vita	16
4.3.2. Secondo anno di vita.....	18
4.4. Raccomandazioni vaccinali nell'adulto	19
4.5. Vaccinazioni per i viaggiatori	21
5. Vaccinarsi in Europa.....	23
6. La vaccinazione nei paesi in via di sviluppo	24
6.1. Malattie infettive prevenibili con la vaccinazione	25
6.2. Difficoltà di accesso ai vaccini	27
6.3. Impatto economico dell'immunizzazione.....	28
6.4. Meccanismi di cooperazione tra Paesi industrializzati e Paesi in via di sviluppo.....	29
6.5. Fondazione Bill & Melinda Gates	29
6.6. Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI).....	30
6.7. Iniziative recenti: Global Vaccine Action Plan.....	31
6.8. Il futuro.....	32
7. Nuove tecniche di immunizzazione	34
7.1. I vaccini moderni	34

7.2. L'introduzione degli adiuvanti	35
7.3. Gli adiuvanti mimano gli induttori naturali della risposta immunitaria	36
7.4. Il ruolo degli adiuvanti in un vaccino	37
7.5. Primi adiuvanti	38
7.6. La necessità di sviluppare nuovi vaccini.....	39
7.7. Nuovi adiuvanti	40
7.8. Vettori virali.....	43
7.9. Mosquirix: Vaccino pilota contro la malaria	44
8. Cambio della percezione dei vaccini: verso la demonizzazione	46
8.1. La Percezione della vaccinazione ieri.....	46
8.1.1. Resistenze nella storia: i movimenti antivaccinisti	46
8.2. La percezione oggi.....	50
8.3. Analisi sulla percezione del vaccino in Italia oggi: questionario semi-strutturato	53
8.4 Perché cresce lo scetticismo nei riguardi del vaccino?.....	59
8.5. Le conseguenze della mancata vaccinazione.....	69
9. Conclusione	76
10. Bibliografia	78
11. Allegato A.....	85

II VACCINO: DA SALVAVITA A DEMONE

1.Introduzione

I vaccini giocano un ruolo importante nella medicina moderna nell'ambito della prevenzione delle malattie. Il vaccino è una preparazione contenente antigeni (cioè sostanze estranee all'organismo) e tossine di batteri, virus, parassiti con l'intento di indurre immunità contro una specifica malattia. Lo scopo dei vaccini è di mimare con mezzi artificiali il processo naturale di infezione portando alla produzione di anticorpi (meccanismo umorale) solitamente con effetti collaterali fisiologici minimi o nulli [Abbas A.K. et al. 2015]. La maggior parte dei vaccini lavora sotto la premessa di base che il sistema immunitario venga innescato dall'esposizione all'agente eziologico successiva alla vaccinazione stessa [Van Der Laan J.W. et al. 2015]. Dal lavoro di Jenner risalente al 1789, fino ai nuovi vaccini sviluppati grazie ad una migliore comprensione del meccanismo biologico molecolare, l'immunizzazione ha ridotto negli anni le conseguenze di catastrofiche infezioni [Doherty M. et al. 2016]. I vaccini non solo proteggono il singolo individuo vaccinato dallo sviluppo di serie patologie, ma proteggono anche l'intera comunità impedendo la diffusione di agenti infettivi (protezione di gregge o herd immunity) [Di Pasquale A. et al. 2016]. Il Piano d'azione Europeo per le vaccinazioni 2015-2020 (European Vaccine Action Plan 2015–2020, EVAP) rappresenta la contestualizzazione del Piano Globale (Global Vaccine Action Plan 2011–2020, GVAP) nella Regione Europea dell'OMS. L'obiettivo è promuovere l'avvio di un monitoraggio vaccinale che garantisca l'accesso universale alle vaccinazioni. La missione prevede un miglioramento della salute estendendo entro ed al di là del 2020 i vantaggi della vaccinazione a tutte le persone, a prescindere dal paese d'origine, dall'etnia, dalla religione e dalla cultura [http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/en]. Negli ultimi decenni si è assistito ad un miglioramento delle condizioni di salute nei Paesi economicamente più avanzati, attribuibile ad una maggiore attenzione agli stili di vita ed ai progressi nella medicina che hanno aumentato l'aspettativa di vita media e mutato i bisogni di salute delle persone [<http://www.camera.it/temiap/2016/04/26/OCD177-1995.pdf>]. Nonostante tutto però la percezione del pubblico riguardo la vaccinazione, oggetto del presente lavoro, è un problema di salute globale sempre più importante. Malgrado il successo complessivo dei programmi di vaccinazione, lo stato dell'arte dimostra che la fiducia del pubblico nei vaccini è in diminuzione; [Black S. et al. 2010] anche le persone che accettano di essere vaccinate o di vaccinare i propri figli riferiscono talvolta seri dubbi e preoccupazioni in merito alla sicurezza [Kennedy A. et al. 2011]. La

perdita di fiducia nei programmi di vaccinazione può portare alla riluttanza ed al rifiuto dei vaccini rischiando la diffusione di epidemie di massa [Brown K.F. et al. 2010]. Il Gruppo Consultivo Strategico di Esperti di Immunizzazione (SAGE) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [<http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/>] ha chiesto un migliore monitoraggio della percezione del vaccino nella popolazione puntando sulla comunicazione e sull'informazione, con l'obiettivo di evitare crisi di fiducia e prevenire eventuali conseguenze dannose per la salute pubblica [Larson H.J et al. 2016]. L'Immunizzazione evita una stima di 2-3 milioni di morti ogni anno per difterite, tetano, pertosse (tosse convulsa) e morbillo; tuttavia, un ulteriore 1,5 milioni di decessi potrebbero essere evitati se la copertura vaccinale globale migliorasse [<http://www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs378/en/>]. Il primo decennio di questo secolo è stato il più produttivo nella storia dello sviluppo di vaccini. Nuovi vaccini salvavita sono stati sviluppati per la meningite da meningococco, malattie diarroiche da rotavirus, l'influenza aviaria causata dal virus H5N1, la malattia pneumococcica e il cancro del collo dell'utero causate da papillomavirus umano (HPV) [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563864_eng.pdf].

Questo lavoro vuole essere un'analisi della attuale percezione del vaccino nella popolazione italiana, della consapevolezza e dell'informazione sul reale rapporto rischio-beneficio. Mediante l'analisi dello stato dell'arte e dei dati ottenuti da un questionario sottoposto alla popolazione, vengono messe in risalto le possibili motivazioni che hanno portato, di anno in anno, a sminuire l'importanza dell'immunizzazione attiva come concreto strumento di prevenzione sanitaria dalle patologie infettive.

2. Il sistema immunitario: vaccini ed immunizzazione

Un vaccino è una preparazione costituita da una piccolissima quantità di microrganismi (virus o batteri) uccisi o attenuati, o da una parte di essi, in grado di stimolare nel corpo la naturale reazione immunitaria contro uno specifico agente patogeno. Le vaccinazioni rappresentano uno dei più efficaci strumenti preventivi, secondo solo alla disponibilità di acqua potabile in termini di vite risparmiate [http://www.epicentro.iss.it/problemi/polio/Polio_2006.pdf].

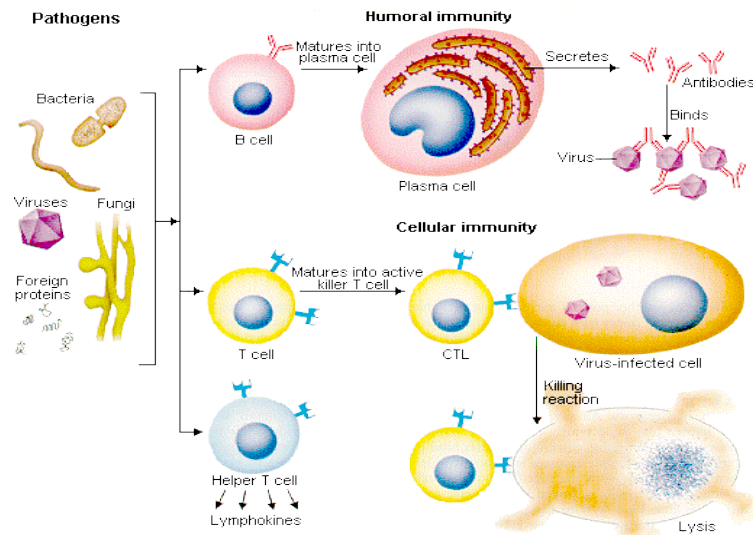


Figura 1: Sistema Immunitario

Il sistema immunitario è composto da un insieme di organi (milza, midollo osseo, linfonodi, timo, tonsille ecc.), tessuti e cellule circolanti, distribuiti in tutto il corpo ed in comunicazione tra loro, in grado di intervenire in difesa dell'organismo in presenza di infezioni prodotte da virus, batteri, parassiti e molecole da loro prodotte (gli antigeni). La sua funzione principale è quella di distinguere tra "self" e "non-self" e di eliminare tutte le sostanze che appartengono alla categoria "non-self" [<http://www.treccani.it/enciclopedia/sistema-immunitario/>]. Le cellule deputate alla difesa immunitaria sono i linfociti e le APC (*Antigen Presenting Cell*) cioè "cellule che presentano l'antigene" facenti parte della risposta immunitaria innata. Una risposta immunitaria comprende generalmente una risposta innata ed una adattativa. La risposta innata è costituita da barriere naturali, come la pelle o le mucose e da macrofagi che funzionano come 'spazzini', inglobando e distruggendo cellule e particelle estranee senza distinzioni [Alberts B. et al 2002]. L'immunità adattativa si verifica invece come risposta specifica, si basa sul coordinamento e l'espansione delle specifiche cellule immunitarie adattive. Sono cellule più specializzate, con un corredo di recettori univoci: i recettori delle cellule B (BCR) ed i recettori delle cellule T (TCR), che riconoscono segnali specifici piuttosto che modelli generalizzati. Ogni recettore riconosce un antigene, che è

semplicemente qualsiasi molecola che può legarsi ad un BCR o TCR. Gli antigeni sono derivati da una varietà di fonti, tra cui patogeni, cellule ospiti e allergeni. Gli antigeni sono in genere internalizzati dalle cellule immunitarie innate e presentati alle cellule adattive a livello dei linfonodi [<https://www.niaid.nih.gov/research/immune-response-features>]. Le cellule T, che prendono il nome dalla ghiandola (Timo) in cui si differenziano, giocano molti ruoli nell'immunità cellulare di tipo1; alcune cellule T attivate aiutano le cellule B a produrre quantità maggiori di anticorpi (f-Th), altri aiutano a regolare ed a controllare la dimensione della risposta immunitaria (T-reg), altri ancora hanno la capacità di attivare i CTL (*Cytotoxic T lymphocytes*) che riconoscono il patogeno che ha infettato la cellula e lo uccidono (Th1) [Murphy KM. Et al. 2007]. L'attivazione di una classe specifica di cellule T è guidata da segnali chimici rilasciati dalle APC le quali possono essere azionate direttamente da specifici *triggers* (campanelli d'allarme). Appartengono a questa categoria i recettori *toll-like* (TLR). Questi recettori agiscono come sentinelle, possono riconoscere e legarsi a grandi famiglie di molecole che sono spesso componenti di agenti patogeni, al fine di stimolare una reazione immunitaria [Kawai T. et al. 2010]. I recettori TLR sono in grado di riconoscere ad esempio i PAPMS (*Pathogen-Associated Molecular Pattern*) cioè molecole correlate ad alcuni agenti microbici, essenziali per la loro sopravvivenza e non presenti nelle cellule dei mammiferi. Esse includono l'LPS (lipopolisaccaride) per i batteri Gram-negativi, i peptidoglicani per i Gram-positivi, gli RNA a doppio filamento virali, le sequenze CpG non metilate ed il residuo terminale di mannosio normalmente assente nelle glicoproteine dei mammiferi [Gasparini L. 2011]. Le cellule B invece, note anche come linfociti B, vengono prodotte e differenziate nel midollo. Alcune di queste, definite plasmacellule, sono deputate alla produzione di anticorpi (immunità umorale) necessari per combattere le infezioni; altre invece maturano in cellule B di memoria. Le cellule B possono inoltre presentare l'antigene (sono classificate anche come cellule presentanti l'antigene professionali "APC") e secernere citochine [Murphy, Kenneth. 2012]. L'attivazione delle cellule B avviene negli organi linfonoidali secondari (SLO), quali la milza ed i linfonodi. Dopo essere maturati nel midollo osseo, i linfociti B migrano attraverso il sangue verso gli SLO, che ricevono una fornitura costante di antigeni attraverso la linfa circolante [Harwood et al. 2010]. Negli SLO, la cellula B si lega ad un antigene attraverso il suo recettore (BCR). L'antigene è presentato ai linfociti da APC come i macrofagi o cellule dendritiche (DC). Le cellule B sono composte da tre sottoinsiemi: le cellule B-FO che subiscono preferenzialmente un'attivazione cellula T-dipendente, le cellule B-MZ e le cellule B-B1 che preferenzialmente subiscono un'attivazione cellula T-indipendente [Nutt et al. 2015]. Il sistema prevede lo sviluppo di una

elegante cascata di segnali che permette alle APC di riconoscere potenziali minacce nell' ambiente locale, riconoscere le proteine self e presentare le proteine non-self presenti nel linfonodo alle cellule immunitarie adattive così che queste possano innescare una forte risposta anticorpale e di CTL. Inoltre il meccanismo specifico di attivazione delle APC, così come la categoria di APC che si attiva, possono guidare il tipo e l'entità della successiva risposta immunitaria adattativa [Didierlaurent A et al.2009]. La risposta immunitaria primaria agli agenti infettivi determina una marcata espansione delle popolazioni di cellule T e B specifiche per l'antigene e la loro differenziazione in cellule effettrici, quelle che colpiscono e cercano di eliminare l'antigene. La maggior parte dei linfociti reattivi viene eliminata al termine della risposta primaria, ma alcune cellule sopravvivono e si differenziano in cellule della memoria di lunga vita. La memoria immunologica costituisce la base per la risposta immunitaria secondaria, che interviene in caso di successivo contatto con un agente patogeno già incontrato precedentemente. Questa risposta secondaria risulta in genere più rapida ed efficace di quella primaria, proprio grazie all'esistenza di queste cellule longeve [[http://www.treccani.it/enciclopedia/memoria-immunologica_\(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/memoria-immunologica_(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica)/)]. Le cellule immunitarie come macrofagi, linfociti B, linfociti T, mastociti, cellule endoteliali, fibroblasti e cellule stromali producono le citochine, una categoria molto ampia di mediatori polipeptidici (~5-20 kDa), non antigene-specifici, che sono coinvolte nella segnalazione autocrina, paracrina ed endocrina come agenti immunomodulatori [Stedman,2006]. Le citochine modulano l'equilibrio tra la risposta immunitaria umorale e quella cellulare e regolano la maturazione, la crescita, e la reattività di particolari popolazioni di cellule. Sono importanti nella salute e nella malattia, in particolare nella risposta dell'ospite alle infezioni, nell'infiammazione, nei traumi, nella sepsi, nel cancro e nella riproduzione. Queste proteine possono essere distinte in 4 gruppi (basati sulla loro struttura):

- Le ematopoietine, che includono diversi fattori di crescita, tra cui l'eritropoietina (Epo) e varie interleuchine;
- TNF (Tumor Necrosis Factor), tra cui il TNF α ;
- Le chemochine, tra cui MIP-1 α e RANTES, importanti nel controllo del virus dell'HIV;
- Le interleuchine, dall'IL-1 all'IL-36.

Nella risposta immunitaria queste piccole proteine agiscono legandosi a specifici recettori localizzati sulle membrane cellulari delle cellule innate bersaglio e ciascuna tradurrà uno specifico

segnale che alla fine porterà al reclutamento di altre cellule innate e alla modulazione della risposta specifica [Ibelgaufts H. 2013].

La recente svolta per la progettazione di vaccini è che oggi conosciamo alcuni dei *trigger* del sistema immunitario che possono attivare le APC e questa conoscenza può essere utilizzata per indirizzare ed aumentare la risposta immunitaria contro gli antigeni del vaccino. La comprensione dell'immunologia è fondamentale per spiegare e capire meglio il meccanismo d'azione dei vaccini. Alcune virus e batteri si sono evoluti per replicarsi particolarmente bene negli esseri umani ed hanno sviluppato meccanismi di tossicità, noti come fattori di virulenza, per sfuggire al sistema immunitario e causare la patologia, probabilmente evoluti come risultato della pressione selettiva del sistema immunitario [Preiss S. et al.2015]. Generalmente la distinzione tra vaccini è legata alle modalità con cui sono generati i componenti capaci di scatenare la risposta immunitaria.

2.1. Vaccini attenuati o vivi

La tecnica di preparazione di un vaccino attenuato o vivo consiste nel 'coltivare' il microrganismo in laboratorio in condizioni subottimali di crescita per fare in modo che esso, da una parte perda la sua capacità di provocare malattia, dall'altra conservi la cosiddetta 'capacità immunogenica' d'indurre una risposta immunitaria nel soggetto che sarà poi vaccinato [Kent S et al. 2001]. Per produrre una risposta anticorpale, i microrganismi vivi attenuati devono replicarsi e crescere nella persona vaccinata. A tal fine, viene somministrata una piccola dose del patogeno attenuato lasciando che esso si replichi nell'organismo fino a quando il suo livello è tale da stimolare una risposta immune uguale a quella che si sviluppa in seguito alla malattia classica. Generalmente questi vaccini richiedono particolari accorgimenti in merito alla conservazione, ma inducono una buona risposta immunitaria con un'unica somministrazione o al massimo con un solo richiamo. Di solito sono somministrati per iniezione (parotite-morbillo-rosolia-parotite), ad eccezione del vaccino antipoliomelitico o della febbre tifoide, assunti per via orale. Questo tipo di vaccini non dovrebbe essere utilizzato in individui immunodepressi (ad esempio affetti da HIV) in quanto esiste, anche se rara, una minima possibilità che la forma attenuata del virus possa riconvertirsi nella forma patogena e provocare la malattia [http://www.treccani.it/enciclopedia/vaccino-vivo-attenuato(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica)/].

2.2. Vaccini inattivati

La preparazione di un vaccino inattivato prevede di trattare i microrganismi patogeni purificati con sostanze chimiche o calore per distruggere efficacemente la loro capacità di replicarsi, mantenendo inalterate le strutture antigeniche sufficienti per suscitare una risposta immunitaria nell'individuo che sarà vaccinato [Flehming B et al.1989]. Sono stabili e sicuri poiché una volta ucciso il microrganismo non può tornare alla sua forma patogena, solitamente non è necessario conservarli in frigorifero e sono pertanto idonei ad essere utilizzati anche in ambienti più disagiati. A differenza dei vaccini attenuati, essi non sono prevalentemente controindicati in pazienti immunocompromessi, ma spesso hanno una minore immunogenicità rispetto ai vaccini attenuati. Pertanto devono essere utilizzati mediante più richiami [Garçon N et al. 2007]. Sono inattivati i vaccini come quello per l'epatite A.

1.3. Vaccini a subunità

I vaccini a subunità sono realizzati facendo uso di proteine purificate provenienti dai microrganismi patogeni, piuttosto che dell'intero microrganismo, spesso utilizzando la tecnologia ricombinante (Influenza, Meningococco, Pneumococco, Pertosse, Tifo, Haemophilus Influenzae). Di solito sono antigeni di superficie: proteine del capsido per i virus nudi o le glicoproteine di superficie per i virus con envelop. Come i vaccini inattivati, anche quelli a subunità possono generalmente essere utilizzati nei soggetti con sistema immunitario compromesso in quanto non contengono l'acido nucleico virale e sono quindi sprovvisti di potere infettante [McAleer WJ et al.1984]. I vaccini a subunità forniscono un approccio molto selettivo – funzionanti solo con antigeni specifici incorporati nella formulazione – e questo spesso va a discapito della loro ridotta immunogenicità [Garçon N et al, 2007].

3. La storia del vaccino

La storia della vaccinazione è molto antica ed ha avuto origine dalla necessità dell'uomo di sopravvivere a quella che è stata definita una delle più devastanti malattie infettive: il vaiolo, un'infezione virale il cui agente eziologico è il virus Variola [J.N.Hays, 2005]. Il parassita appartiene al genere Orthopoxvirus della famiglia dei Poxviridae, si localizza a livello della piccola circolazione della cute, del cavo orale e della faringe [Dubochet J. Et al. 1994]. Il virus provoca la comparsa di eruzioni cutanee (esantemi) maculo-papulari e, successivamente, vescicole piene di liquido che sfociano in ulcere degenerative. L'espulsione del parassita avviene con le secrezioni rinofaringee e le croste, esito delle lesioni cutanee [Behbehani AM. Et al.1983].



Figura 2: Il Vaiolo [jpeg-meteoweb.eu].

I primi casi della patologia si svilupparono in Egitto, India, Cina e nelle regioni nord-est africane tra il XVIII / XX secolo a.C. (1570-1085 a.C.) probabilmente in concomitanza dei primi insediamenti agricoli [Hopkins Dr.P. et al.1983]. Il virus fu importato in Europa tra il V / VII sec. d.C. e durante il periodo medioevale la patologia ha afflitto lo sviluppo delle civiltà occidentali. Le nuove conquiste territoriali da un lato e la tratta degli schiavi dall'altro, contribuirono alla diffusione dell'infezione grazie all'immigrazione di popoli provenienti da zone africane nelle quali la patologia era endemica [Riedel S. 2005]. Il vaiolo ha colpito ogni livello di classe sociale. Nel XVIII sec. In Europa circa 400,000 persone sono morte ogni anno e un terzo dei sopravvissuti è rimasto cieco [Benquet N. et al. 1997]. Il termine vaiolo è stato introdotto dal vescovo Marius di Avenches (Svizzera,570 A.C), deriva dal latino "varius" che letteralmente significa "macchiato" o da "varus" che invece significa "marchio sulla pelle". Già nel 430 a.C. era noto che coloro i quali fossero sopravvissuti al vaiolo, sarebbero diventati immuni alla stessa patologia. Non si conosceva il perché, pertanto sono stati sperimentati diversi rimedi tendendo di contrastare lo sviluppo dell'infezione: rimedi erboristici, l'utilizzo di vestiari particolari o l'isolamento da qualsiasi fonte di calore [Willis NJ.1997]. La procedura più efficace per combattere il virus prima della scoperta del vaccino fu però

l'inoculazione, dal latino "inoculare", cioè "innestare". I termini inoculazione e variolizzazione, spesso usati in maniera interscambiabile, si riferiscono ad instillazioni sottocutanee del virus Variola in individui non immuni. L'inoculatore prelevava per sfregamento con un piccolo bisturi parte della materia infetta dalle pustole mature di persone contagiate e la introduceva per via sottocutanea su braccia o gambe di individui sani. Dopo circa 3 giorni, dal sito dell'inoculazione sorgeva una lesione cutanea che evolveva poi in una più grande pustola eritematosa nei seguenti 4/5 giorni. La pratica era accompagnata talvolta da febbre, dallo sviluppo del vaiolo stesso o dalla trasmissione di altre patologie infettive mortali quali la tubercolosi o la sifilide [Int. J of I.Disease 1998]. Rapidamente la variolizzazione fece il giro del mondo, raggiungendo l'Europa agli inizi del XVIII secolo. Diversi medici di corte e membri della società Reale parteciparono al *trial* e divennero divulgatori della nuova tecnica [Stearns RP.1950]. La variolizzazione è sbarcata in America nel 1721 e divenne popolare soprattutto nelle colonie. Nel 1766 i soldati americani sotto il comando di George Washington fallirono la conquista del Quebec a causa di una devastante epidemia di vaiolo. Ad avere la meglio furono le truppe inglesi che, al contrario, erano state precedentemente immunizzate [Starck RB. 1977]. Nel 1757 la variolizzazione venne praticata su un bambino di 8 anni, in Gloucester. La procedura si rivelò efficace così da permettere al bambino di sopravvivere all'infezione, il suo nome era Edward Jenner (1749-1823).



Figura 3: Edward Jenner [jpeg-learnodo-newtonic.com]

Durante la sua vita Jenner si occupò di diverse attività: studiò la geologia, la natura, la musica, ma la sua più grande passione divenne la medicina. Dopo aver praticato chirurgia clinica a Londra Jenner concentrò le sue ricerche sullo studio del vaiolo. Per anni si dedicò ad ascoltare i racconti delle lattaie che riferivano di essere diventate immuni all'infezione dopo essere state infettate dal vaiolo bovino (vaccino), malattia animale causata da un virus della stessa famiglia di quello che infetta l'uomo, che colpisce l'animale e solo con lievi lesioni cutanee anche gli allevatori. Allora Jenner iniziò a considerare l'idea che il vaiolo bovino non soltanto poteva proteggere contro lo sviluppo della malattia ma, probabilmente, poteva essere trasmesso da una persona all'altra a

scopo preventivo [Riedel S. 2005]. Nel 1796 Jenner prelevò un po' di materia fresca dalle lesioni di una donna che era stata da poco infettata da vaiolo bovino e la inoculò ad un bambino di 8 anni, James Phipps. Dopo qualche mese fece una seconda inoculazione nello stesso bambino questa volta con materiale fresco prelevato da lesioni causate da vaiolo. Il bambino non sviluppò la malattia [Willis NJ.1997]. Edward Jenner denominò questo procedimento Vaccinazione, dal nome latino di “vacca”, per indicare l’uso di materiale bovino [Atkinson W et al. 2005].



Figura 4: La vaccinazione[www.historydepartement.verb]

Gradualmente la vaccinazione ha soppiantato la pratica della variolizzazione, proibita in Inghilterra nel 1840. Edward Jenner non aveva scoperto la vaccinazione in sé, ma era stata la prima persona a conferire lo status scientifico sulla procedura ed a perseguire le sue indagini scientifiche a riguardo [Pead PJ. Et al.2003]. L’ipotesi di Jenner non si basava su una profonda comprensione dell’immunologia o sulla consapevolezza che i microrganismi fossero causa di malattie infettive, ma semplicemente sull’osservazione diligente e la successiva sperimentazione [Preiss S. et al.2011]. Le ricerche di Edward Jenner sulla vaccinazione, come tecnica di prevenzione del vaiolo, hanno posto tuttavia le basi ai successivi studi sulla natura delle malattie infettive nonché allo sviluppo dell’immunologia nel corso del XX e XXI secolo [http://apps.who.int/iris/handle/10665/39253]. Nel corso degli anni sono stati affrontati problemi di instabilità dei vaccini, impurezza e decomposizione. Lo sviluppo di un vaccino liofilizzato, capace di rimanere stabile per un periodo molto più lungo a temperatura ambiente, è stato uno step cruciale nell’eradicazione del virus. Il metodo è stato messo a punto ed utilizzato nel 1950 [Fenner F. et al.1988]. Nel marzo del 1980 L’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha annunciato che il mondo era finalmente libero dal vaiolo e che la vaccinazione poteva cessare in tutti i paesi [http://apps.who.int/iris/handle/10665/39253]. Parallelamente alla diffusione del vaccino contro

il vaiolo, altri vaccini sono stati creati come esigenza di combattere altre patologie infettive dilaganti nella comunità.

Nel 1840 Jakob Henle ha steso la prima teoria microbica delle malattie infettive, qualche anno dopo Louis Pasteur ha confermato il ruolo dei microbi nella fermentazione. Nel 1881 viene sviluppata una teoria che prevede l'utilizzo della virulenza batterica come vaccino. Pasteur mette in pratica questa teoria con la sperimentazione di vaccini contro il colera aviario e arriva a scoprire il vaccino per l'antrace delle mucche. Il 5 maggio 1881, Pasteur aveva vaccinato 24 pecore, 1 capra, e 6 mucche con cinque gocce di bacillo dell'antrace vivo attenuato. Nel 1885 Pasteur inietta ad un bambino di 9 anni, che era appena stato morso da un cane rabbioso, Joseph Meister, il vaccino attenuato contro la rabbia. È il primo utilizzo del vaccino anti-rabbia [Zimmermann K.A.2016]. Nel 1983 il virologo francese Luc Montagnier arriva a scoprire l'HIV (virus dell'immunodeficienza umana) e nel 1986 l'ingegneria genetica produce il primo vaccino per l'epatite B. Nel 2005 Ian Frazer sviluppa il vaccino contro il papilloma virus umano (HPV) [Zimmermann K.A.2016].

Grazie alle vaccinazioni milioni di vite sono state salvate e numerose infezioni sono state bloccate prima che potessero avere un impatto devastante sulla collettività [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?area=Malattie%20infettive].

4. Vaccinarsi in Italia

La prevenzione è quell'insieme di azioni ed interventi che ha lo scopo di evitare l'insorgenza di malattie nella popolazione e tutelare il diritto alla salute dei cittadini. Le vaccinazioni fanno parte di quella strategia di prevenzione che, rivolgendosi a tutti o in alcuni casi a specifici soggetti a rischio, mira a proteggere la collettività da malattie infettive gravi e potenzialmente mortali. A partire dalla loro scoperta, le vaccinazioni sono state inserite nella prassi sanitaria degli stati industrializzati, con una forte riduzione del tasso di mortalità legato alle malattie infettive.

In Italia, già dal 1939 fu inserito il primo obbligo vaccinale per contrastare la difterite, seguito dall'anti-poliomielitica nel 1966 e successivamente da quello contro il tetano; l'ultima vaccinazione obbligatoria inserita dal SSN (Sistema Sanitario Nazionale) è stata quella anti-epatite B nel 1991. Oltre alle vaccinazioni obbligatorie, esistono vaccinazioni raccomandate, proposte a tutti i nuovi nati. Le strategie vaccinali devono tener conto di numerosi fattori che vanno oltre l'endemicità di alcune malattie in determinate regioni: la sempre maggiore facilità degli spostamenti internazionali e l'aumento dei flussi migratori degli ultimi anni, aumentano la possibilità di entrare nuovamente in contatto con patogeni che si pensava di aver un tempo debellato (ad esempio, la difterite è scomparsa in Italia ma è ancora presente nell'Est Europa).

Lo Stato attraverso il Piano Nazionale Vaccini (PNV) gestisce quali vaccinazioni proporre alla popolazione per le varie categorie. Tutte le vaccinazioni, obbligatorie e raccomandate, fanno parte dei LEA (livelli essenziali di assistenza) e sono forniti all'intera popolazione in maniera gratuita o dietro pagamento di un ticket. Le Regioni accolgono le direttive nazionali, stanziando i fondi e hanno la possibilità di allargare l'offerta (ad esempio, il vaccino anti-meningococco in alcune regioni è offerto gratuitamente a tutta la popolazione). Nelle ASL la gestione delle vaccinazioni è regolata dai Dipartimenti di Prevenzione, in particolare dal Servizio di Igiene Pubblica che raccoglie e archivia i dati dei nuovi nati.

4.1. Criteri di vaccinazione

Età – le vaccinazioni vengono offerte ai bambini nei primi anni di vita; le vaccinazioni anti-influenzali sono indicate anche per le persone con più di 65 anni; il vaccino per l'HPV è offerto gratuitamente per le ragazze di 12 anni, a pagamento per le ragazze con più di 12 anni.

Soggetti a rischio – per categorie professionali (operatori sanitari, operatori scolastici, lavoratori delle residenze per anziani); viaggiatori; stato di salute (pazienti con malattie croniche).

4.2. Obiettivi dei programmi vaccinali

- Controllo della malattia per il singolo individuo, in modo da prevenirne le complicanze (ad esempio, controllo costante dell'influenza in quanto i virus mutano continuamente)
- Eliminazione della malattia in una determinata area geografica (ad esempio la difterite in Italia).
- Eradicazione, ovvero l'eliminazione della patologia dalla faccia della terra (ad esempio il morbillo e la poliomielite possono essere eradicati in quanto l'unico portatore del patogeno è l'uomo). Ci sono però alcune malattie impossibili da eradicare a causa della sopravvivenza del patogeno nell'ambiente (tetano) e dell'esistenza nella popolazione di portatori sani (epatite B).

4.3. Calendario vaccinale

Come precedentemente descritto, il calendario delle vaccinazioni è definito dal Ministero della Salute e fa parte dei LEA.

Attualmente il calendario prevede:

- 6 vaccinazioni nel primo anno di vita (Haemophilus influenzae di tipo B, Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite, Epatite B)
- 3 vaccinazioni nel secondo anno di vita (Morbillo, Rosolia, Parotite)
- 2 vaccinazioni per categorie con indicazione selettiva (Varicella, Pneumococco)

Alcune di queste vaccinazioni sono obbligatorie, alcune raccomandate/altamente consigliate e altre proposte.

4.3.1. Primo anno di vita

In programma ci sono 6 vaccinazioni che possono essere somministrate con una formulazione esavalente contro tetano, difterite, poliomielite, epatite B, pertosse e Haemophilus influenzae di tipo B.

- **Vaccino antitetanico**

Il tetano è una zoonosi causata dalla tetanospasmina, una tossina prodotta dal batterio aerobio Gram-positivo *Clostridium tetani*, il cui reservoir è l'intestino di alcuni animali che la eliminano con le feci diffondendola nell'ambiente. La tossina agisce a livello del sistema nervoso centrale, provocando l'insorgenza di gravi complicanze con letalità del 30-40%. Nel corso del primo anno di vita sono previste 3 dosi vaccinali obbligatorie, seguite da richiami ogni 10 anni. La vaccinazione è gratuita e obbligatoria fino all'età scolare.

- **Vaccino antidifterico**

La vaccinazione contro la difterite è stata la prima resa obbligatoria in Italia per tutti i nuovi nati a partire dal 1939. Ormai in Italia, la difterite è una malattia rara, ma nell'Est Europa è ancora presente, quindi il rischio di contrarla è ancora attuale. Il vaccino è presente in 2 differenti formulazioni, quella di tipo pediatrico e di tipo adulto.

- **Vaccino antipertosse**

Non è una vaccinazione obbligatoria ma, siccome è somministrata nella formulazione esavalente assieme ad altre vaccinazioni obbligatorie, è ben accettata dai genitori dei nuovi nati. La patologia è causata dalle tossine prodotte dal batterio Gram-negativo *Bordetella pertussis*, che causano una sintomatologia grave a livello respiratorio nei bambini piccoli, per questo motivo è una vaccinazione fortemente consigliata nel primo anno di età.

- **Vaccino antipolio**

La poliomielite è una malattia antichissima, già nota al popolo Egizio e descritta per la prima volta nel XVIII secolo. Una disastrosa epidemia negli Stati Uniti nel 1952 spinse l'utilizzo in larga scala nei paesi industrializzati del vaccino antipolio. A partire dal 1994 l'Europa, gli USA e la zona del Pacifico possono definirsi *polio-free* grazie alla straordinaria copertura vaccinale raggiunta. Il virus della polio è fortemente resistente nelle acque non pure, ma facilmente inattivato da disinfettanti e alte temperature. Il metodo di trasmissione più frequente è di tipo oro-fecale, quindi l'infezione persiste in quelle regioni del mondo in cui i livelli igienici di base non sono rispettati (la malattia è

ancora endemica in India e Africa).

Essendo l'uomo l'unico serbatoio del virus, la malattia è potenzialmente eradicabile. Il calendario vaccinale prevede 3 dosi somministrate a bambini nel primo anno di vita (a 0, 1-2 mesi e 6-12mesi), per i viaggiatori internazionali diretti nelle aree ad alta endemicità, per il personale sanitario e per i soggetti adulti non ancora vaccinati.

- **Vaccino anti Haemophilus influenzae di tipo B (Hib)**

La causa della malattia è un coccobacillo anaerobio Gram-negativo, provoca un'infezione molto severa in particolare nei bambini piccoli in cui causa meningite settica. L'infezione da Haemophilus è la seconda causa di morte nei bambini nel il primo anno di vita. Dal 1999 il vaccino non obbligatorio anti Haemophilus è incluso nel calendario vaccinale ed è somministrato in 3 dosi al terzo, quinto e undicesimo mese di vita; dopo il dodicesimo mese è prevista un'unica dose.

- **Vaccino antiepatite B (HBV)**

La malattia è diffusa in tutto il mondo e si stimano 1 miliardo di persone affette e circa 300000 portatori, pertanto risulta difficilmente eradicabile. L'unico reservoir è l'uomo e il metodo di trasmissione è per via parenterale; il contagio può avvenire 1 o 2 mesi prima e dopo la comparsa/scomparsa dei sintomi. Dal 1991 in Italia è disponibile la vaccinazione obbligatoria nei neonati somministrata in 3 dosi (3, 5 e 11 mesi). Se il neonato nasce da una madre portatrice HBsAg+ è prevista una immunoprofilassi prima della vaccinazione vera e propria.

La vaccinazione antiepatite è offerta anche a gruppi a rischio (non vaccinati in infanzia) come operatori sanitari, tossicodipendenti e prostitute, conviventi con i soggetti HBsAg+, politrasfusi, emofilici e dializzati, addetti alla raccolta rifiuti, poliziotti e vigili del fuoco, addetti alla lavorazione di emoderivati. Per i viaggiatori internazionali non precedentemente vaccinati, la vaccinazione è a pagamento.

4.3.2. Secondo anno di vita

Il calendario vaccinale prevede una vaccinazione raccomandata con formulazione trivalente contro morbillo, parotite e rosolia (**vaccino MPR**) somministrato in 2 dosi a 2 e 5-6 anni. Il vaccino può

essere somministrato anche tra i 9 e gli 11 mesi in quei bambini che iniziano precocemente l'asilo nido.

- Il morbillo è la malattia più grave delle tre, può causare PESS (Pan Encefalite Subacuta Sclerosante) se contratta nella prima infanzia. L'efficacia vaccinale è pari al 95% alla prima dose che sale al 99% con la seconda dose. La protezione del vaccino contro il virus è vita natural durante. La vaccinazione è raccomandata per soggetti suscettibili affetti da: diabete, malattie cardiache, malattie croniche polmonari ed epatiche (compreso alcolismo cronico), asplenia, insufficienza renale e malattie renali gravi, emodialisi, terapie con fattori della coagulazione, concentrati, malati HIV; è inoltre consigliata per operatori sanitari, persone venute in contatto con casi di morbillo, viaggiatori internazionali e donne suscettibili durante il puerperio.

- La rosolia è meno temuta del morbillo, tanto che circa il 30% dei contatti con il virus si risolvono in maniera asintomatica. L'infezione più temuta è quella congenita in quanto il virus è fortemente teratogeno: se contratto durante la gravidanza può causare malformazioni del feto, ritardo mentale, sordità cataratta e alterazioni ossee. La vaccinazione è fortemente raccomandata per le donne in età fertile senza evidenza sierologia di rosolia, puerpere, donne che hanno effettuato un'interruzione di gravidanza e persone esposte a rischio professionale. L'efficacia di una dose è del 95-100% e la protezione dura per tutta la vita.

- La parotite è trasmessa per via respiratoria ed è causata da un virus a RNA che ha come unico ospite l'uomo. L'efficacia vaccinale è la più bassa tra i tre vaccini alla prima dose (60-90%) ma raggiunge il 99% con la seconda dose.

4.4. Raccomandazioni vaccinali nell'adulto

- **Vaccino anti Varicella**

È una malattia esantematica virale che ha come unico serbatoio l'uomo in cui può restare latente all'interno dei gangli nervosi. Dal 1974 esiste un vaccino con il 98% di efficacia, promosso in maniera non omogenea in alcune regioni italiane. Più recentemente è stato sperimentato un vaccino antivaricella combinato con il vaccino trivalente MPR.

- **Vaccino anti meningite**

Neisseria meningitidis è un batterio diplococco aerobio Gram-negativo che presenta 13 sierogruppi differenti in base alla capsula polisaccaridica. Il 90% delle malattie invasive sono causate dai sierogruppi A, B, C, W-135 e Y. La malattia causa l'infiammazione delle meningi che si ripercuote sul cervello causando gravi problemi neurologici che possono portare alla morte oppure a complicanze gravi come sordità, ritardo mentale, epilessia e paralisi motorie. La diffusione della malattia avviene per via aerea interpersonale in quanto il batterio permane nel tratto rinofaringeo.

Esistono 2 formulazioni vaccinali:

- Vaccino polisaccaridico "nudo" tetravalente (sierogruppi A, C, Y e W-135) a scarsa memoria immunologica, somministrato dopo il 15° mese in una sola dose consigliato per i viaggiatori diretti nelle zone ad alto rischio.
- Vaccino polisaccaridico per sierogruppo C ad alta memoria immunologica, somministrato in 3 dosi tra i 2 e gli 11 mesi, oppure in 2 dosi tra i 12 e i 14 mesi, oppure in un'unica dose oltre il 12° mese.

In caso di meningite meningococcica è necessaria sorveglianza della malattia e chemiopprofilassi antibiotica per chi è stato a contatto con il malato.

- **Vaccino anti pneumococco**

In Italia esiste un vaccino eptavalente che protegge contro 7 sierogruppi batterici. Viene somministrato in 3 dosi dal terzo mese o in 2 dosi a partire dal settimo mese ed ha buona memoria immunologica. È consigliato per bambini fino ai 2 anni in caso di patologie polmonari o deficit immunitari e per gli adulti con più di 65 anni.

Calendario del Piano vaccinale 2016-2018

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇔	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni		
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV		3 Dosi: <i>Pre Esposizione</i> (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: <i>Post Esposizione</i> (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o <i>Pre Esposizione imminente</i> (0, 1, 2, 12)		
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B*			Ep B								
Hib		Hib		Hib			Hib								
Pneumococco		PCV		PCV			PCV	PCV^^			PCV/PPV23 (vedi note)				PCV
MPRV								MPRV			MPRV				
MPR								MPR			oppure MPR + V	MPR + V^	2 dosi MPR***** + V^ (0-4/8 settimane)		
Varicella								V							
Meningococco C								Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato						
Meningococco B*^		Men B	Men B		Men B			Men B	Men B						
HPV												HPV: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino); fino a età massima in scheda tecnica			
Influenza							Influenza ^{oo}					Influenza ^{oo}			1 dose all'anno
Herpes Zoster															1 dose#
Rotavirus		Rotavirus##													
Epatite A									EpA###			EpA###	2 dosi (0-6-12 mesi)		

Figura 5: Calendario vaccinale Italia 2016/2018

4.5. Vaccinazioni per i viaggiatori

Negli ultimi anni sono esponenzialmente aumentate le persone che nel corso dell'anno intraprendono uno o più viaggi internazionali, anche in quei paesi ancora in via di sviluppo che fino a poco tempo fa non erano considerate mete usuali per i viaggiatori. Questo incremento degli spostamenti in tutti gli angoli del mondo ha aumentato il rischio di contrarre malattie e veicolare l'infezione una volta rientrati a casa. Il sistema sanitario offre la possibilità di vaccinarsi contro quei patogeni in cui più frequentemente ci si può imbattere durante il proprio viaggio.

(http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=655&area=Malattie%20infettive&menu=viaggiatori) Anche in questo caso, alcune vaccinazioni sono obbligatorie ed altre solo raccomandate (tab.1).

Il viaggiatore, almeno 4-8 settimane prima della partenza, può recarsi in un Centro di Medicina dei Viaggi per consultare un medico e pianificare eventuali vaccinazioni preventive in base alla meta ed alle caratteristiche personali.

OBBLIGATORIE	ROUTINARIE	RACCOMANDATE (richiami)
• Febbre gialla	• HAV	• Poliomielite
(Paesi ad alta endemicità)	• Febbre tifoide	• DTP
	• Febbre gialla	• HBV
• Meningite	• Meningite	• MPR
(Pellegrini diretti a La Mecca)	• Rabbia	• Varicella
	• Colera	• Influenza

Tabella 1: Calendario vaccinazioni obbligatorie, routinarie, raccomandate

5. Vaccinarsi in Europa

Ciascuno Stato europeo gestisce la sanità pubblica in maniera indipendente, ma la maggior parte di essi presentano una legislazione aggiornata e coerente in tema vaccinazioni, così come accade in Italia. Nel Settembre 2014 è stato adottato da tutti gli Stati Membri della Regione Europea della WHO (World Health Organization) l'European Vaccine Action Plan 2015-2020 (EVAP), adattamento del piano globale 2011-2020 per l'area europea, che sottolinea gli obiettivi e le priorità da raggiungere per una Regione libera da malattie prevenibili con la vaccinazione. Il piano prevede 6 goals e 5 obiettivi principali e le possibili strategie per il loro raggiungimento.

GOALS:

- Sostenere lo stato polio-free
- Eliminare morbillo e rosolia
- Controllare l'infezione da HBV
- Raggiungere la copertura vaccinale dei target
- Prendere decisioni evidence-based
- Raggiungere la sostenibilità finanziaria

OBIETTIVI:

- Impegno da parte di tutti gli Stati alle vaccinazioni come priorità
- Tutti gli individui riconoscono il valore delle vaccinazioni e le richiedono
- I benefici delle vaccinazioni sono equamente estesi a tutta la popolazione attraverso strategie mirate e innovative
- Sistemi efficaci di immunizzazione devono essere parte integrante di un sistema sanitario ben funzionante
- I programmi di immunizzazione devono aver accesso a finanziamenti stanziati appositamente e ad approvvigionamenti di elevata qualità

Grazie a questi goals e obiettivi l'EVAP punta al raggiungimento di *“una Regione Europea libera da malattie prevenibili grazie alle vaccinazioni, in cui tutti gli Stati devono provvedere ad un equo accesso a vaccini sicuri, di alta qualità, sostenibili e a servizi di immunizzazione per tutto il corso della vita dei cittadini”*.

6. LA VACCINAZIONE NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO



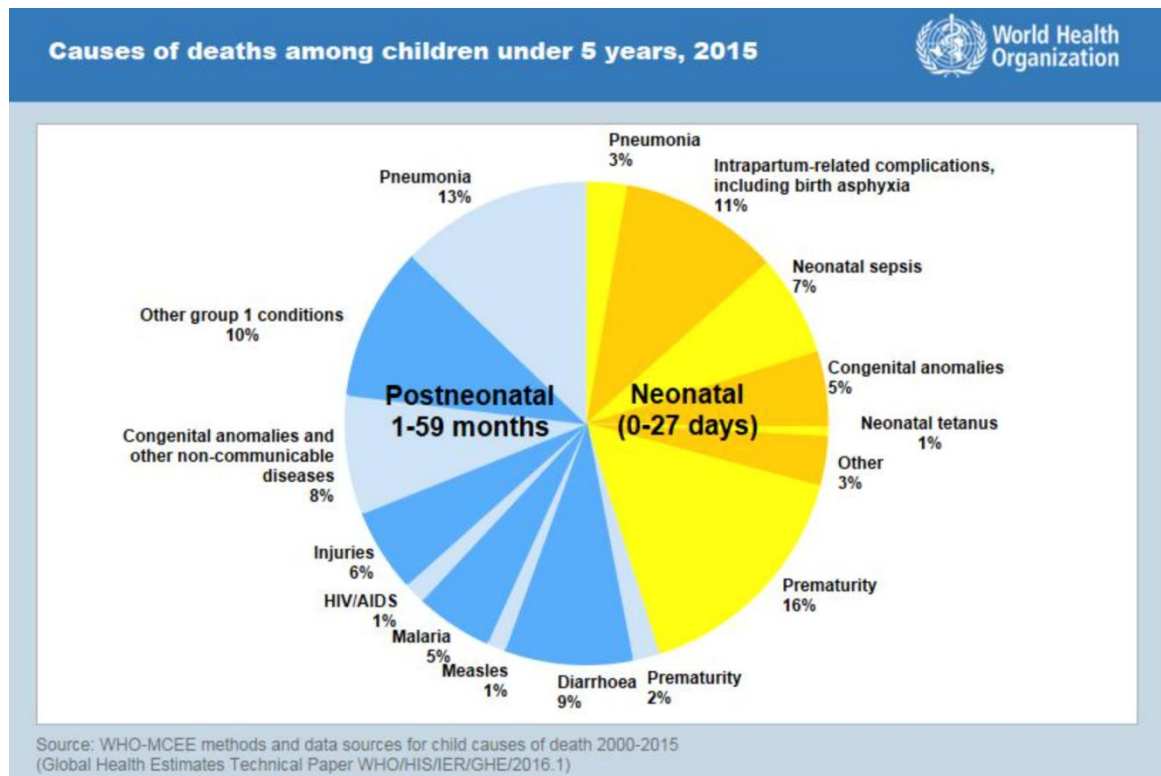
Figura 6. "Vaccines: With the exception of safe water, no other modality, not even antibiotics, has had such a major effect on mortality reduction". (WHO, UNICEF, World Bank, State of the world's vaccines and immunization, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2009)

L'immunizzazione è una delle misure di salute pubblica più efficace per il benessere dell'uomo. La vaccinazione è infatti il mezzo più economico per ridurre la morbilità e la mortalità causate da malattie infettive. Tuttavia, nonostante i notevoli progressi scientifici e tecnologici, la realizzazione di una copertura vaccinale globale rimane un sogno ancora irrealizzabile. Restano infatti numerosi ostacoli e sfide da affrontare. Recenti iniziative basate sulla cooperazione internazionale, la filantropia e i programmi di immunizzazione promettono però un futuro migliore per le popolazioni che vivono nei Paesi in via di sviluppo.

L'eradicazione del vaiolo e la pressoché scomparsa della poliomielite sono esempi evidenti del potere della vaccinazione nel trattare le malattie trasmissibili nei Paesi in via di sviluppo. Il Programma Esteso di Immunizzazione (EPI) promosso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ed avviato nel 1974, si poneva come obiettivo l'immunizzazione universale dei bambini nel primo anno di vita contro sei malattie (difterite, pertosse, tetano, poliomielite, morbillo e la tubercolosi) ed è riuscito ad incrementare drasticamente la copertura vaccinale dal 5% nel 1970 a più dell'80% nel 1990. Si stima che questo sforzo abbia salvato tra i 2 e i 3 milioni di vite all'anno [Pang T.2009]

Il ventesimo e ventunesimo secolo sono stati testimoni di una rivoluzione in immunologia, microbiologia, biologia molecolare, biotecnologia ed hanno visto l'introduzione dei vaccini che ha

portato alla riduzione od eliminazione di numerose malattie infettive. Nonostante questi risultati impressionanti, rimangono problemi significativi da affrontare. Per alcune delle principali malattie che colpiscono i Paesi in via di sviluppo, HIV e malaria ad esempio, i vaccini sono in fase di studio ma non sono ancora disponibili. La questione centrale rimane come le persone che hanno più necessità, ovvero le più povere e vulnerabili, possono beneficiare delle tecnologie immunologiche che la scienza mette a disposizione? [FE André.2002]



6.1. Malattie infettive prevenibili con la vaccinazione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che ogni anno 1,5 milioni di bambini sotto i cinque anni di età muoiano a causa di malattie che avrebbero potuto essere prevenute tramite l'immunizzazione di routine. Le principali malattie infettive che affliggono i Paesi in via di sviluppo e di cui sono attualmente disponibili i vaccini sono: morbillo, difterite, pertosse, tetano, varicella, poliomielite, epatite B, tubercolosi, Haemophilus influenzae di tipo b (Hib), pneumococco, rotavirus, meningite, parotite, febbre gialla, colera e tifo [Serdobova I et al. 2006]

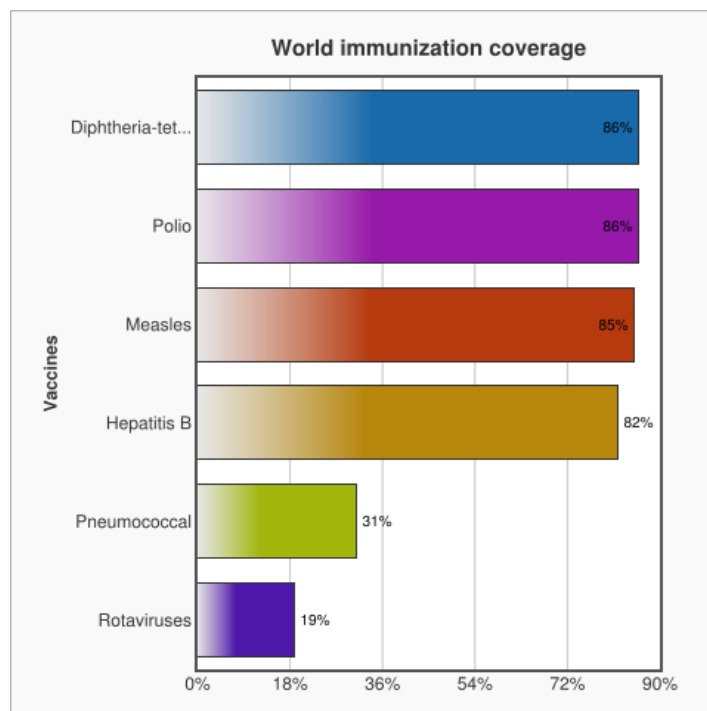


Figura 7. World Health Organisation, Immunisation coverage, September 2016

Il *rotavirus* è la seconda principale causa di morte prevenibile dei bambini e provoca malattie diarroiche gravi, il che lo rende particolarmente difficile da contenere in aree dove i servizi igienico-sanitari sono carenti. Il vaccino contro il rotavirus è stato introdotto in 84 paesi e la copertura globale stimata è del 19%.

Le *malattie da pneumococco* comprendono la polmonite, la meningite così come l'otite, la sinusite e la bronchite. Il vaccino pneumococcico è stato introdotto in 129 paesi e la copertura globale stimata è del 31%.

Il *morbillo* è una malattia altamente contagiosa, causata da virus, che di solito si traduce in febbre alta ed eruzioni cutanee e può causare cecità, encefalite o morte. È l'infezione respiratoria virale che ha ucciso più di qualsiasi altra malattia prevenibile da vaccino. Entro la fine del 2015 l'85% dei bambini ha ricevuto una dose di vaccino contro il morbillo per il secondo compleanno e 160 paesi hanno incluso una seconda dose come parte del programma di immunizzazione di routine; il 61% dei bambini ha ricevuto 2 dosi di vaccino contro il morbillo secondo il programma di vaccinazione nazionale.

La *poliomielite* è una malattia virale del sistema nervoso altamente contagiosa che può causare paralisi irreversibile o provocare la morte. Nel 2015, l'86% dei bambini di tutto il mondo ha

ricevuto 3 dosi di vaccino contro la poliomielite. La poliomielite è stata eradicata in tutti i paesi ad eccezione dell’Afghanistan e del Pakistan. Tutti i paesi, soprattutto quelli che vivono situazioni di conflitti e instabilità, restano a rischio fino a quando non sarà completamente debellata.

Esistono due vaccini contro la polio, uno per via orale e l’altro tramite iniezione. Il vaccino orale ha permesso di raggiungere e proteggere molti più bambini in quanto di più facile somministrazione [www.who.int].

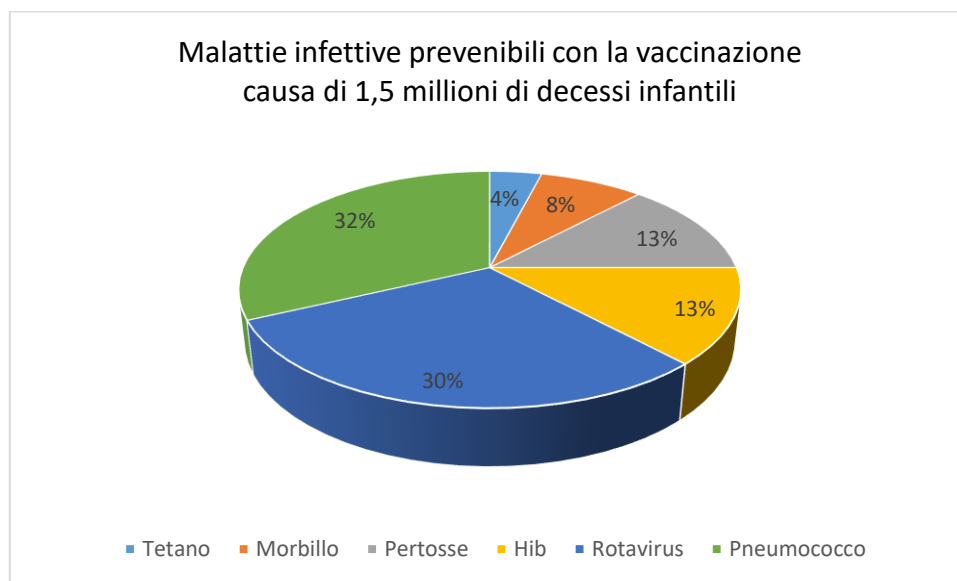


Figura 8. World Health Organisation, The vaccine-preventable disease responsible for 1.5 million infant deaths

6.2. Difficoltà di accesso ai vaccini

Più di 100 milioni di bambini (83%) sono immunizzati ogni anno contro la tubercolosi, la poliomielite, il morbillo, la difterite, il tetano, la pertosse, l’epatite B, l’Haemophilus influenzae di tipo B ed in alcuni paesi contro la febbre gialla. Questi vaccini salvano circa 2,5 milioni di vite ogni anno. Tuttavia si è stimato che nel 2015 19,4 milioni di bambini in tutto il mondo (17% ovvero circa 1 su 5) non hanno ricevuto le vaccinazioni di routine. Circa il 60% di questi bambini vive in paesi quali Angola, Repubblica Democratica del Congo, Etiopia, India, Indonesia, Iraq, Nigeria, Pakistan, Filippine e Ucraina [www.who.int].

Gli ostacoli principali che devono essere affrontati al fine di raggiungere una copertura vaccinale globale contro le principali malattie infettive si possono classificare in medici e scientifici, strutturali e demografici, economici e politici ed infine sociali e culturali. Per quanto concerne le problematiche mediche e scientifiche, molti Paesi in via di sviluppo soffrono di una mancanza di operatori sanitari qualificati e di conoscenze scientifiche in generale oltreché di dati limitati sulle

malattie che implicano molto spesso una mancanza di consapevolezza dell'esistenza di un problema sanitario. Inoltre molti bambini soffrono di malnutrizione, di infezioni parassitarie, di infezioni multiple, di anomalie della mucosa (ad esempio dell'intestino o rinite persistente) ovvero presentano un sistema immunitario debilitato.

Gli ostacoli strutturali e demografici comprendono la carenza di sistemi sanitari e di infrastrutture, i problemi logistici (di approvvigionamento e stoccaggio dei farmaci), le popolazioni in espansione, la diversità (i paesi in via di sviluppo sono molto diversi e non possono essere classificati come un'unica entità), le risorse limitate, l'alto costo dei vaccini, le priorità dei governi (che spesso non sono i programmi di vaccinazione) e l'orgoglio nazionale. Quest'ultimo è spesso trascurato e sottovalutato ma può provocare la paura di dipendenza dai paesi industrializzati, la paura di sfruttamento e un forte desiderio di autonomia nazionale.

Per quanto riguarda le questioni sociali e culturali, i principali ostacoli riguardano la povertà, l'analfabetismo, i tabù religiosi, la superstizione, l'influenza dei guaritori tradizionali/sciamani, un'enfasi eccessiva sulla medicina curativa, piuttosto che di prevenzione, e quindi una mancanza di consapevolezza dell'importanza della vaccinazione.

La copresenza di queste cause rende particolarmente difficile raggiungere le popolazioni più povere con la vaccinazione [Pang T.2009]

6.3. Impatto economico dell'immunizzazione

L'OMS ha sottolineato l'aspetto economico-sociale dell'immunizzazione che, con adeguate politiche di vaccinazione, potrebbe portare a significativi ritorni non solo per quanto riguarda la salute dei bambini e la mortalità infantile ma anche per la riduzione della povertà, l'equità, la produzione, l'istruzione e il rafforzamento dei sistemi sanitari nel loro complesso. I benefici economici dell'immunizzazione sono quindi notevoli. I bambini che si ammalano meno spesso frequentano maggiormente la scuola ottenendo migliori risultati. Questo permette migliori prospettive di lavoro e la possibilità di guadagnare di più nella vita adulta, contribuendo in generale al benessere del paese [Shen A et al. 2014 e Batson A. 2005]. Un recente studio dimostra come vaccinare non solo permetta di salvare vite, ma sia positivo anche in termini economici. Se in 72 tra i paesi meno sviluppati si aumentasse sensibilmente il tasso di copertura vaccinale, tra il 2011 e il 2020 si salverebbero 6,4 milioni di persone e si risparmierebbero 5,8 miliardi di dollari di

trattamenti medici. Si stima inoltre che l'impatto sulla produttività economica sarebbe di 136 miliardi di dollari [www.unicef.ch].

6.4. Meccanismi di cooperazione tra Paesi industrializzati e Paesi in via di sviluppo

Storicamente il prezzo dei vaccini nei mercati dei Paesi in via di sviluppo è sempre stato estremamente più basso rispetto ai prezzi praticati nei mercati dei paesi industrializzati. I prezzi differenziati sono stati introdotti dai produttori al fine di consentire ai Paesi in via di sviluppo di comprare i vaccini e ai produttori di recuperare gli investimenti in ricerca e sviluppo e ricavarne un profitto. Nei paesi in cui i governi negoziano direttamente con i produttori di farmaci, i prezzi possono essere più di 20 volte superiori rispetto ai paesi qualificati per un sussidio finanziario da parte di GAVI o di UNICEF. Una cooperazione tra paesi industrializzati e non è quindi necessaria e deve mirare in primo luogo a raggiungere una partecipazione attiva dei Paesi in via di sviluppo in tutte le diverse fasi di ricerca e sviluppo di vaccini. Il modello lineare classico di ricerca e sviluppo per i bambini, dove la ricerca biomedica di base e le valutazioni di efficacia sono effettuate solo nei paesi industrializzati non è più sostenibile. Si sta sviluppando un nuovo modello dove i Paesi in via di sviluppo sono coinvolti in tutte le fasi di ricerca e sviluppo, di studi clinici e di politica [Milstien J. 2009]. Parallelamente il costo dei vaccini raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità è salito di 68 volte negli ultimi 13 anni. In particolare nel 2001 il programma di immunizzazione infantile dell'OMS includeva vaccinazioni contro sei malattie che costavano circa 0,67\$. Nel 2014 il numero di malattie incluse nel programma era raddoppiato ma il costo totale dei vaccini era salito ad un valore compreso tra 32,09\$ e 45,59\$, ossia un aumento di 68 volte, principalmente perché sono stati inclusi due nuovi vaccini molto costosi, contro pneumococco e rotavirus, che assorbono i tre quarti di quel costo e sono prodotti solamente da Pfizer, GlaxoSmithKline e Merck. *"I Paesi dove lavoriamo perderanno presto il supporto finanziario per l'acquisto dei vaccini e dovranno decidere da quale malattia mortale potranno proteggere i loro bambini e da quale lasciarli invece scoperti"*, afferma Manica Balasegaram, direttore generale della Campagna per l'Accesso ai Farmaci Essenziali di Medici Senza Frontiere [www.medicisenzafrontiere.it].

6.5. Fondazione Bill & Melinda Gates

"All lives have equal value. We are impatient optimists working to reduce inequity."

La Fondazione Bill & Melinda Gates è stata creata nel gennaio del 2000 da Bill Gates e da sua moglie Melinda French per combattere le disuguaglianze sociali. È considerata la fondazione più grande del mondo ed opera nella ricerca medica, nella lotta all'AIDS e alla malaria, nel miglioramento delle condizioni di vita nel terzo mondo, nell'educazione ed è il principale sostenitore dell'alleanza GAVI. In particolare la Fondazione si è impegnata a devolvere, nel decennio 2011-2020, 10 miliardi di dollari per la ricerca, lo sviluppo e la distribuzione di vaccini per i Paesi in via di sviluppo. Essa lavora per garantire che i vaccini salvavita esistenti vengano introdotti nei paesi in cui le persone ne hanno più bisogno e per sostenere l'innovazione necessaria per sviluppare nuovi vaccini e nuove tecnologie per la loro distribuzione [www.gatesfoundation.org].

6.6. Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI)

La GAVI Alliance (Alleanza Mondiale per i Vaccini e l'Immunizzazione) è un'organizzazione internazionale, creata nel 2000, composta da istituzioni pubbliche e private volta a permettere l'accesso all'immunizzazione per la popolazione dei Paesi in via di sviluppo. L'Alleanza riunisce rappresentanti di governi di Paesi in via di sviluppo e paesi donatori, l'OMS, l'UNICEF, la Banca Mondiale, l'industria di vaccini, con la quale negozia i prezzi, la Fondazione Bill & Melinda Gates e altri filantropi privati. I Paesi beneficiari contribuiscono ai costi di immunizzazione (secondo la linea politica di co-finanziamento del GAVI) ma anche all'implementazione e al monitoraggio delle attività. Analogamente le organizzazioni e le varie agenzie ONU forniscono supporto tecnico e scientifico, oltre che personale qualificato e supporto nella definizione delle politiche strategiche.

Questa coalizione ha cinque obiettivi principali:

- migliorare l'accesso ai servizi di vaccinazione
- ampliare l'uso di tutti i vaccini efficaci esistenti
- accelerare lo sviluppo e l'introduzione di nuovi vaccini
- accelerare le attività di ricerca e sviluppo per i vaccini da parte dei paesi in via di sviluppo (vaccini contro l'HIV, la malaria e tubercolosi)
- rendere la copertura vaccinale globale una priorità a livello internazionali

La GAVI supporta 12 vaccini, in particolare il vaccino pentavalente (difterite, tetano, pertosse, epatite B e Haemophilus influenzae tipo B) e i vaccini contro lo pneumococco, il rotavirus, la polio, il morbillo, la rosolia e il papilloma virus (HPV).

Al 31 dicembre 2015 avevano contribuito al GAVI 24 Paesi, la Commissione Europea e diverse organizzazioni private e filantropiche. I Paesi beneficiari invece erano 77 (Afghanistan, Albania, Angola, Armenia, Azerbaigian, Bangladesh, Benin, Bhutan, Bolivia, Bosnia ed Erzegovina, Burkina Faso, Burundi, Cambogia, Camerun, Repubblica Centrafricana, Ciad, Cina, Comore, Congo, Repubblica Democratica del Congo, Costa d’Avorio, Cuba, Gibuti, Eritrea, Etiopia, Gambia, Georgia, Ghana, Guinea, Guinea Bissau, Guyana, Haiti, Honduras, India, Indonesia, Kenya, Kiribati, Corea del Nord, Repubblica del Kirghizistan, Repubblica Popolare Democratica del Laos, Lesotho, Liberia, Madagascar, Malawi, Mali, Mauritania, Moldavia, Mongolia, Mozambico, Birmania, Nepal, Nicaragua, Niger, Nigeria, Pakistan, Papua Nuova Guinea, Ruanda, São Tomé e Príncipe, Senegal, Sierra Leone, Isole Salomone, Somalia, Sri Lanka, Sudan, Repubblica del Tagikistan, Tanzania, Timor Est, Togo, Turkmenistan, Uganda, Ucraina, Uzbekistan, Vietnam, Yemen, Zambia, Zimbabwe).

Secondo la linea politica di co-finanziamento del GAVI, i Paesi riceventi il sostegno devono contribuire con propri fondi all’acquisto dei vaccini al fine di rafforzare la sostenibilità dei programmi di immunizzazione sul lungo termine. I contributi del co-finanziamento non vengono pagati al GAVI ma vengono convertiti, a partire dal prezzo di costo, in un certo numero di dosi per le quali è il Paese beneficiario ad essere responsabile. Il meccanismo finanziario del GAVI a sostegno dei vaccini per i Paesi in via di sviluppo non è infatti diretto solo alla loro fornitura ma anche a promuoverne lo sviluppo e la produzione.

Tra il 2000 e il 2013, il GAVI ha assicurato l’immunizzazione di 440 milioni di bambini, portando la copertura vaccinale dal 70% all’83%, contribuendo così alla riduzione della mortalità dei bambini sotto i 5 anni di età. Il GAVI ha inoltre sostenuto il rafforzamento dei sistemi sanitari migliorando lo stoccaggio e la fornitura di vaccini e stimolando a tutti i livelli la ricerca e lo sviluppo [www.gavi.org].

6.7. Iniziative recenti: Global Vaccine Action Plan

Nel maggio 2012 194 Stati Membri dell’Assemblea Mondiale della Sanità, organo legislativo dell’OMS, hanno approvato il Piano Globale di Azione per i Vaccini (GVAP, Global Vaccine Action Plan) per raggiungere l’obiettivo del “Decennio dei Vaccini 2011-2020”, ossia fornire l’accesso universale alle vaccinazioni, e quindi salvare oltre 20 milioni di vite, entro il 2020. L’obiettivo

dichiarato è quello di “colmare il divario nelle immunizzazioni” tra i diversi paesi e raggiungere l’equità nei livelli di immunizzazione.

Gli obiettivi concreti del Piano sono riassumibili in:

- vaccinazione contro difterite, tetano, pertosse: garantire il ciclo completo di 3 dosi ai 18,7 milioni di bambini in 65 Paesi ancora esclusi dai programmi vaccinali raggiungendo in questo modo la copertura del 90%
- ridurre la mortalità per morbillo (vaccinare con una dose il 15% dei bambini non ancora immunizzati)
- eliminare la rosolia (la metà di tutti i bambini nel mondo al momento non riceve il vaccino contro la rosolia)
- eliminare il tetano materno e neonatale nei 21 Paesi che non hanno ancora raggiunto questo obiettivo
- eradicare la poliomielite nei Paesi dove la malattia è ancora endemica
- introdurre vaccini nuovi o sottoutilizzati in almeno 90 Paesi a reddito medio-basso

[<http://www.who.int/en/> e <http://www.path.org/>]

6.8. Il futuro

La copertura vaccinale è uno degli obiettivi principali del Piano Globale di Azione per i Vaccini che è stato avallato con la speranza di garantire l’assistenza universale dei vaccini salvavita entro il 2020. Tuttavia gli ultimi dati non sono incoraggianti e non rispecchiano quelle che erano le intenzioni iniziali del Piano, rimaste appunto per ora solo intenzioni. La realtà mostra che solo uno tra i 6 obiettivi vaccinali stabiliti per il 2015 è stato raggiunto: l'introduzione dei vaccini sottoutilizzati. In particolare in 65 Paesi è ancora lontano l'obiettivo di una copertura vaccinale al 90% contro difterite, tetano e pertosse; in 3 Paesi la polio rimane endemica; in 24 paesi si è indietro per l'eliminazione del tetano materno e neonatale; il 16% dei bambini non è immunizzato contro il morbillo e metà dei bambini non viene vaccinato contro la rosolia [www.who.int]. *"È fondamentale che la comunità globale faccia ora uno sforzo collettivo e coeso per raggiungere e pienamente soddisfare i sei obiettivi del Piano."*, afferma la Dott.ssa Flavia Bustreo, Vice Direttore Generale dell’OMS per la Famiglia e la salute delle donne e dei bambini. *"Il problema dell’equità nei livelli di immunizzazione è oramai sotto gli occhi di tutti ed il problema principale è che manca un approccio centralizzato al problema, approccio che sia in grado di garantire che i vaccini*

vengano consegnati e somministrati ai bambini. Da parte sua l'OMS si adopererà per aumentare il suo sostegno a tutti i Paesi in via di sviluppo nel raggiungimento degli obiettivi di immunizzazione. Ciò che serve è un vero sforzo concertato e molto più senso di responsabilità in modo che ognuno dei giocatori coinvolti in questa delicata partita contribuisca con modalità operative a colmare il divario di immunizzazione e ad evitare allarmismi e disinformazione sul tema", dichiara il Dott. Jean-Marie Okwo-bele, Direttore dell'Ufficio Immunizzazione, vaccini e prodotti biologici presso l'OMS [http://www.agenziafarmaco.gov.it/].

7. Nuove tecniche di immunizzazione

L'avanzamento della conoscenza scientifica dai primi del '900 a oggi ha permesso di approfondire i meccanismi di immunizzazione e di fissare nuovi obiettivi, in particolare l'ampliamento della copertura vaccinale e la massimizzazione dell'immunogenicità del vaccino. I primi vaccini commercializzati erano "vivi" (Fig.9), cioè contenevano il patogeno attenuato. Ciò consentiva ai pazienti di immunizzarsi a lungo termine in quanto il processo di attenuazione presentava al sistema immunitario il microrganismo intero, in grado di replicarsi all'interno dell'ospite senza però la capacità di dar luogo alla malattia. Tuttavia, nonostante l'elevata immunogenicità nel lungo periodo, i vaccini vivi contenevano comunque un patogeno attivo dal punto di vista replicativo, quindi potenzialmente in grado di sviluppare la malattia all'interno dell'ospite. Infatti, seppur in rari casi (1/750000 dosi), i patogeni attenuati hanno ripristinato la capacità di sviluppare la malattia tramite mutagenesi (rescue), come nel caso di patogeni a RNA [Miller E. et al. 1992].

Inoltre, non sempre era possibile ottenere dei patogeni attenuati. Pertanto, il vaccino attenuato era limitato in termini di tollerabilità all'interno del paziente, dunque non era da considerarsi uno strumento preventivo adatto a individui con malattie croniche in corso, agli immuno-compromessi o agli anziani la cui efficienza del sistema immunitario è biologicamente ridotta. Un secondo tipo di vaccini era rappresentato dagli inattivati (Fig.9), in cui l'agente patogeno era presente ma danneggiato, dunque privo di capacità replicativa. Questi erano resi tali in seguito a un processo chimico o di riscaldamento che impediva ai patogeni di acquisire la capacità di replicarsi, dunque di sviluppare la malattia. Si tratta di una tipologia di vaccini meno immunogenica rispetto a quella degli attenuati, ma che può essere somministrata a una tipologia di pazienti più ampia [Sato Y. Et al. 1999]. Tuttavia i vaccini inattivati necessitano di dosi periodiche per mantenere adeguata la risposta anticorpale e possono avere problematiche legate a una mancata inattivazione oppure legate a riattivazione del patogeno.

7.1. I vaccini moderni

La conoscenza sempre più approfondita delle interazioni tra il sistema immunitario e gli agenti patogeni ha permesso di superare le problematiche del vaccino attenuato e inattivato portando allo sviluppo di tipologie di vaccini che sfruttano la tecnologia del DNA ricombinate. Quest'ultima è una tecnica che ha permesso di individuare i geni immunogenici del microrganismo patogeno (in genere geni codificanti per proteine di superficie) per poi produrli su larga scala in coltura

cellulare, generalmente in lievito. Si tratta dunque di vaccini contenenti soltanto i frammenti del patogeno capaci di stimolare la risposta immunitaria ([http://www.treccani.it/enciclopedia/dna-ricombinante_\(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica\)](http://www.treccani.it/enciclopedia/dna-ricombinante_(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica))). Questa nuova tipologia di vaccini è detta a “subunità” (Fig.9).

Il vaccino a subunità fornisce un approccio di immunizzazione selettivo contro antigeni specifiche del microrganismo patogeno superando gran parte delle problematiche dei vaccini attenuati e degli inattivati. Ulteriormente permette di immunizzare un individuo contro più agenti patogeni in una sola dose, e in generale, può essere somministrato anche a pazienti immunocompromessi [Sheridan, S.L. et al.2012]. Tuttavia è una tipologia di immunizzazione che spesso non dà una risposta anticorpale soddisfacente in quanto l’antigene selezionato rappresenta solo una parte del patogeno [Pichichero M.E. et al.1997].

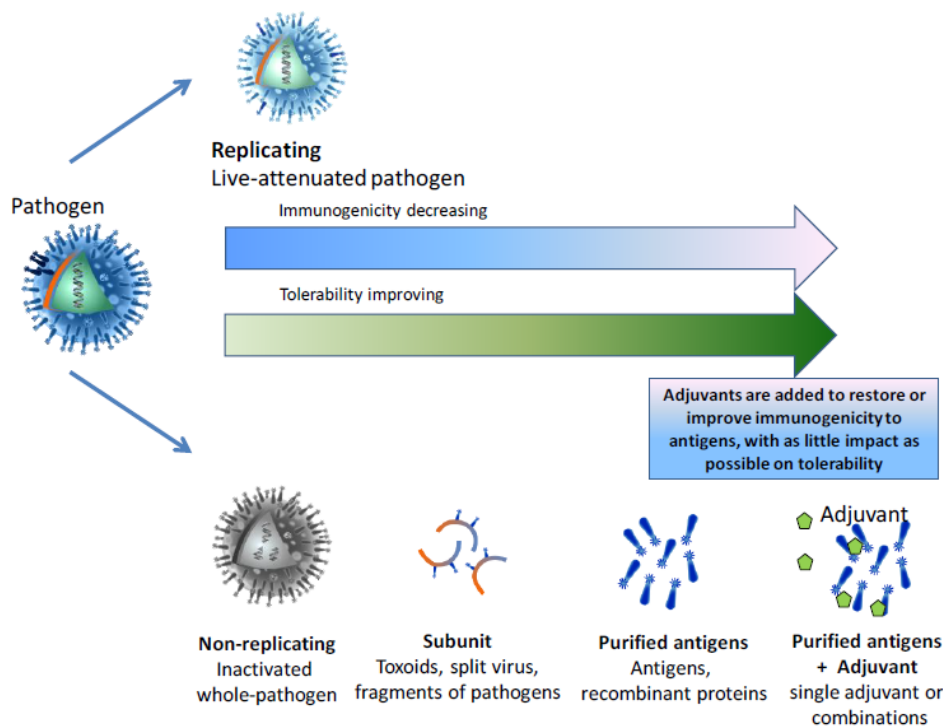


Figura 9. Tipologie di vaccini (Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond, Alberta Di Pasquale.2015)

7.2. L’introduzione degli adiuvanti

Per incrementare la stimolazione della risposta immunitaria, i vaccini moderni contengono insieme all’antigene molecole organiche o inorganiche dette “adiuvanti”. Queste sono sostanze che amplificano e modulano l’immunogenicità dell’antigene vaccinale.

Il concetto di *adiuvante* è conosciuto da più di 80 anni grazie agli studi del veterinario francese Gaston Ramon e Alexander Glenny attorno al 1920. Durante alcuni studi sui cavalli circa le tossine del tetano e della difterite, Ramon notò accidentalmente che l'aggiunta di briciole di pane, tapioca o saponina incrementava la risposta anticorpale contro le tossine. Gli studi proseguirono e nel 1926, Glenny formulò il primo vaccino adiuvantato composto da precipitati di antigeni del batterio della difterite e solfato di alluminio [Garçon N. et al. 2011]. (Fig. 10).

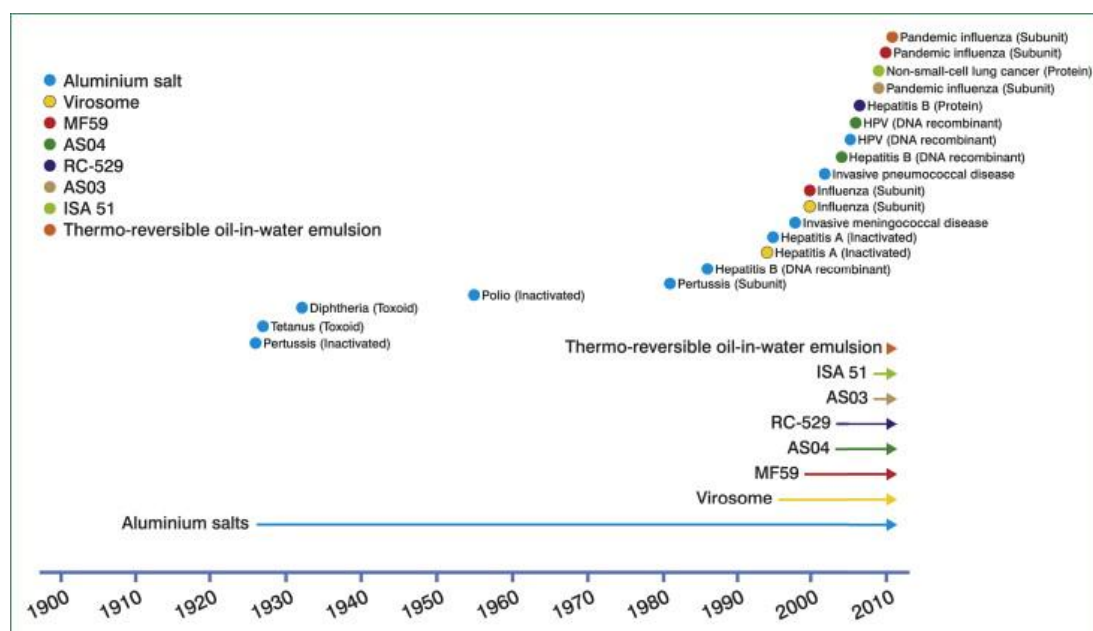


Figura 10. Sviluppo ed introduzione dei vaccini adiuvantati (Nathalie Garçon et al. 2011)

7.3. Gli adiuvanti mimano gli induttori naturali della risposta immunitaria

In un vaccino la specificità della risposta immunitaria è fornita dall'antigene, mentre l'adiuvante ha il compito di amplificare la produzione di anticorpi protettivi. La logica innovativa alla base degli adiuvanti consiste nello stimolare i recettori presenti sulle cellule del sistema immunitario innato, i cosiddetti *pattern recognition receptors* (PRRs). Questi riconoscono in maniera specifica i PAMP [Garçon N. et al. 2011] (*pathogen-associated molecular patterns*), cioè dei profili antigenici intrinseci di batteri, parassiti e virus i quali sono responsabili dell'induzione risposta immunitaria innata immediata. Tuttavia, il processo di inattivazione o di purificazione delle subunità antigeniche spesso portano alla perdita del profilo immunostimolatorio PAMP patogeno, pertanto i vaccini moderni necessitano di adiuvanti in modo da incrementare la risposta immunitaria specifica [Garçon N. et al. 2011].

7.4. Il ruolo degli adiuvanti in un vaccino

Gli adiuvanti infatti mimano sostanzialmente il ruolo dei PAMP dei patogeni agendo sui recettori PRR delle cellule APC innate. Lo studio dei diversi PRR e del loro impatto sulla risposta immunitaria (Fig.11) ha permesso di sviluppare nuovi adiuvanti sempre più simili ai ligandi naturali, per esempio gli agonisti dei TLR. Ma in cosa consistono questi immuno-amplificatori? Essi possono essere dei derivati microbici esogeni o sintetici, composti immuno-attivi come citochine, chemochine, molecole co-stimolatorie, oppure altri componenti naturali come la saponina, lo squalene o la vitamina-E [Garçon N. et al. 2011], [Di Pasquale A. 2015]

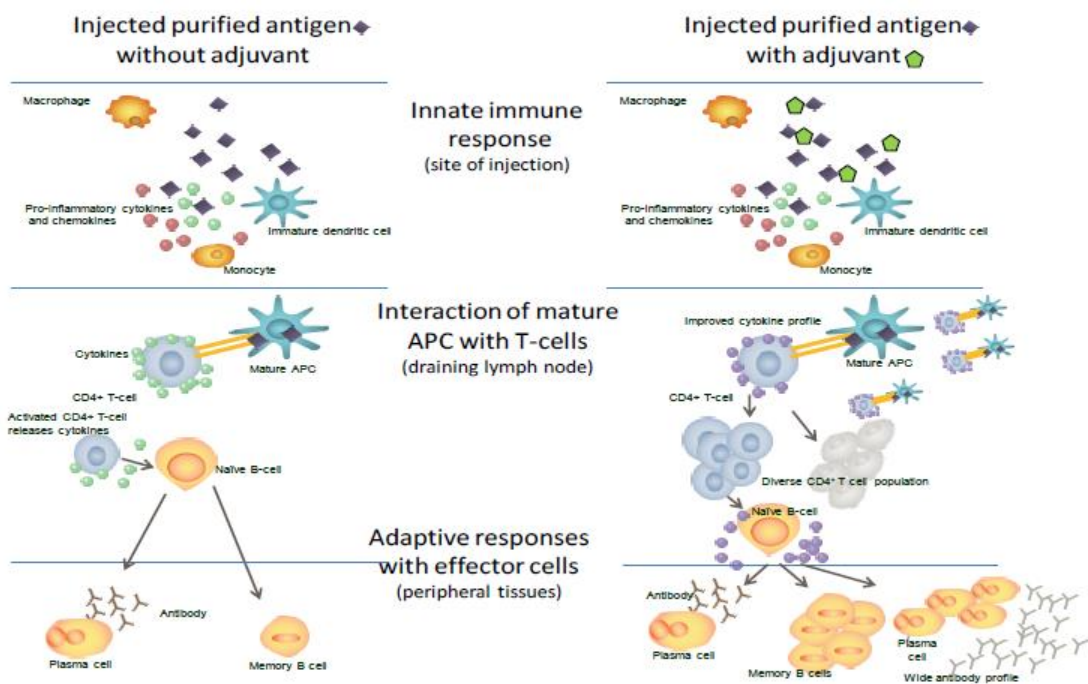


Figura 11. Impatto degli adiuvanti sulla risposta immunitaria [Garçon N. et al. 2011]

Come mostra la Figura 11, la somministrazione di un vaccino non adiuvantato stimola il sistema immunitario portando alla produzione di anticorpi e di cellule memoria. Nel caso di un vaccino adiuvantato la risposta immunitaria è incrementata, in quanto l'adiuvante favorisce un rilascio di citochine e chemochine superiore permettendo così una massiccia risposta innata e conseguentemente di quella adattativa. Il risultato si riflette in una ingente produzione di cellule memoria e di anticorpi immunizzanti.

La funzione chiave degli adiuvanti è quella di superare la scarsa immunogenicità dei vaccini a subunità, incrementando il riconoscimento dell'antigene patogena e innescando una risposta immunitaria il più simile a quella naturale. Un adiuvante efficace amplifica la durata e l'ampiezza della risposta umorale indotta dal vaccino a subunità con antigeni purificate permettendo [Garçon N. et al. 2011]:

- La riduzione della quantità di antigene contenuta in una singola vaccinale.
- La possibilità di ridurre le dosi vaccinali per raggiungere l'immunità grazie all'amplificazione della risposta umorale.
- Maggiore tollerabilità e accettabilità della vaccinazione
- Incremento della risposta immunitaria in popolazioni in cui la risposta alla vaccinazione è normalmente ridotta come i bambini, gli anziani e gli immuno-compromessi.
- Modulazione specifica e diretta della risposta adattativa, preferibilmente delle cellule T. contro un particolare antigene.

Tuttavia non tutti i vaccini necessitano di adiuvanti. E' il caso degli attenuati i quali contengono il patogeno attivo dal punto di vista replicativo che consente loro di mimare l'infezione naturale producendo anticorpi protettivi a lungo termine. La maggior parte dei vaccini inattivati (ed a subunità) necessitano invece di adiuvanti in quanto il processo di inattivazione e purificazione rimuove totalmente o in parte le caratteristiche patogene del microrganismo [Di Pasquale A.2015].

7.5. Primi adiuvanti

Il primo adiuvante ad essere utilizzato nella composizione di vaccini è il solfato di alluminio [Marrack P. et al.2009] il quale attiva direttamente le cellule del sistema immunitario innato. Il solfato di alluminio si complessa all'antigene attraverso interazioni idrofobiche ed elettrostatiche promuovendo un rilascio graduale dell'antigene dal sito di iniezione (*Depot effect*) [Awate S. et al. 2013]. Tale fenomeno comporta una persistenza prolungata dell'antigene mantenendo la risposta anticorpale elevata. Inoltre, l'adsorbimento antigene-alluminio favorisce l'interazione con le cellule del sistema immunitario innato. I sali di alluminio sembrerebbero inoltre responsabili della formazione di DAMPS (*damage-associated molecular patterns*), i quali sono generalmente

rilasciati cellule morte o sotto stress e riconosciute dalle cellule del sistema immunitario innato. I vaccini di oggi contengono diversi sali di alluminio a seconda del tipo di interazione antigene con cui è associato in modo da tenera alto il livello di immunogenicità [Di Pasquale A. et al. 2015]

I solfati di alluminio hanno un lieve effetto sui linfociti Th1 o le cellule T citotossiche i quali hanno come target i patogeni intracellulari. Pertanto, nei vaccini contro tali patogeni i sali di alluminio non sono adeguati (esempio il vaccino contro la malaria) [Garçon N. et al. 2011].

Un altro adiuvante ampiamente utilizzato in tempi passati è stato l'olio minerale in emulsione acquosa [Di Pasquale A. et al.2015] introdotto da Jules Freund nel 1930. Analogamente all'alluminio, le emulsioni rilasciano gradualmente dal sito di iniezione nel lungo termine gli antigeni agendo da carrier antigenici. Le emulsioni sono una combinazione di due componenti immiscibili, tipicamente acqua e olio. Queste sono stabilizzate da emulsionanti o surfattanti come il Tween 80 o Span 85. Due tipi di emulsioni sono state sviluppate: *water-in-oil* e *oil-in-water*, entrambe inducono una potente risposta immunitaria assieme a un'elevata reattogenicità. La maggior parte delle emulsioni sono *oil-in-water* e sono basate sullo squalene, un composto organico precursore di molti ormoni steroidei, vitamina D e colesterolo che si trova naturalmente in tutto il mondo vegetale e animale tra cui l'uomo. In particolare nelle ghiandole sebacee umane. La fonte più pura di squalene per l'uso farmaceutico risiede nel fegato di squalo. Curiosamente, lo squalene svolge il suo ruolo di adiuvante solo in emulsione *oil-in-water* [Garçon N. et al. 2011].

7.6. La necessità di sviluppare nuovi vaccini

Nonostante il successo delle vaccinazioni come strumento preventivo, le malattie infettive rimangono la più comune causa di morte nei bambini con età inferiore ai 5 anni [Black R.E. et al. 2010], mentre le infezioni respiratorie, la diarrea, HIV e la tubercolosi restano in cima alle prime 10 cause di morte in tutti i gruppi di età [http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/] Pertanto, i vaccini del 21° secolo devono affrontare due sfide [Leroux-Roels G. 2010, 28]:

1. Essere progettati in maniera specifica a seconda delle caratteristiche del patogeno, in quanto molti microrganismi rendono estremamente difficoltoso lo sviluppo di nuovi

vaccini poichè sono: intracellulari come il *Mycobacterium tuberculosis* responsabile della tubercolosi, hanno un ciclo di vita complesso come il *Plasmodium falciparum* responsabile della malaria, provocano disfunzioni del sistema immunitario nell'ospite come nel caso di HIV oppure portano alla manifestazione della malattia dopo un periodo di latenza come Herpes virus, *M. tuberculosis* e il Papillomavirus (HPV). Per altri patogeni è stato possibile sviluppare un vaccino ma nonostante le conoscenze attuali il periodo di protezione del vaccino rimane limitato, come nel caso della pertosse. Altri patogeni come *S. pneumoniae* and *N. meningitidis* hanno diversi sierotipi, oppure subiscono mutazioni continue per cui lo sviluppo di un nuovo vaccino si concentra su alcuni siero gruppi o su alcune mutazioni del patogeno. Ciò è molto evidente nel caso di influenza la quale necessita di nuovi vaccini ogni anno.

2. Essere specifici per le caratteristiche di una certa popolazione target, cioè fornire anticorpi protettivi e preventivi di malattie infettive agli anziani, i quali rappresentano una porzione in crescita della popolazione mondiale. Perchè l'aumento dell'età impatta negativamente sull'efficienza della risposta immunitaria innata e adattativa [Kovaiou, R.D. et al. 2007] portando all'aumento della suscettibilità e a una riduzione della risposta anticorpale ai vaccini. Un altro target a rischio di infezioni sono gli immunocompromessi, i neonati, gli individui con malattie croniche a causa della loro stato immunitario precario o non ancora sviluppato.

7.7. Nuovi adiuvanti

Per rispondere a queste due sfide sono stati sviluppati molteplici approcci [Wilson-Welder J.H. et al. 2009] poiché non esiste un adiuvante universale che soddisfi tutte le richieste e le problematiche del vaccino. Infatti, la chiave per la formulazione di un vaccino efficace risiede nella selezione ottimale degli adiuvanti oppure a una combinazione di adiuvanti [Garçon N. et al. 2011].

MF59™

MF59™ è un'emulsione *oil-in-water* composta da gocce di squalene in una fase continua acquosa. L'adiuvante permette un rilascio graduale dell'antigene dal luogo di iniezione inducendo un incremento locale di chemochine, il reclutamento e l'attivazione delle cellule APC della risposta innata portando a una amplificazione. Rispetto ai Sali di alluminio MF59 conferisce una maggiore risposta umorale e di stimolazione delle cellule T [Seubert et al. 2008]. L'adiuvante è stato utilizzato per il vaccino per l'influenza stagionale e pandemica H5N1 in quanto:

- Amplifica la risposta immunitaria negli anziani.
- Facilita la risposta immunitaria verso specifici varianti dell'influenza stagionale non contenuti all'interno del vaccino [Podda A. 2001].

Il passo successivo verso lo sviluppo di nuovi vaccini è stata rappresentato dall'introduzione di adiuvanti contenenti uno a più molecole immuno-stimolatorie, il cosiddetto Adjuvant Systems (AS).

AS04

Il primo esempio di combinazione di adiuvanti è l'*Adjuvant System (AS) 04 (AS04)*, il quale si basa sull'adsorbimento di sali di alluminio e monofosforil lipide A (MPL), cioè un derivato privo di reattogenicità del lipopolisaccaride A (LPS), un noto PAMP agonista dei recettori della risposta innata (TLR) derivante dal batterio Gram⁻ *Salmonella minnesota*.

MPL stimola direttamente induce l'espressione di citochine le quali stimolano la risposta specifica, in particolare le cellule Th1, mentre il solfato di alluminio modula e prolunga la risposta immunitaria [Didierlaurent et al., 2009].

AS04 è utilizzato in due tipi di vaccini:

- Anti-Epatite B (HBV) per pazienti in emodialisi che rispondono poco ai vaccini adiuvantati con alluminio [Kong et al., 2005].
- Anti-HPV (Papillomavirus) il quale ha portato alla produzione elevate del titolo anticorpale rispetto a I vaccine adiuvantati con alluminio. Inoltre il vaccino AS04- HPV fornisce una cross-protezione contro altri tipi di HPV ad alto rischio non contenuti nel vaccino [Paavonen J. Et al., 2009].

AS03

É una combinazione di adiuvanti basata sul α -tocoferolo (vitamina E) e squalene in una emulsione *oil-in-water*. La vitamina E è un antiossidante liposolubile con proprietà immune stimolatorie sintetizzato dal mondo vegetale e presente naturalmente nell'organismo umano all'interno dei muscoli, del tessuto adiposo, ghiandole pituitarie e pancreas. Le cellule della risposta innata

rispondono a AS03 con un'elevata produzione di citochine e chemochine a livello del sito di iniezione massimizzando la risposta immunitaria [Morel et al., 2011].

AS03 è stato utilizzato per il vaccino influenzale pandemico (Tab. 2) ed ha dimostrato la possibilità di poter utilizzare una minor dose di antigene per dose vaccinale [Leroux-Roels et al., 2007]. Inoltre ha mostrato elevate cross reattività immunitaria verso filamenti eterologhi del virus pandemico H5N1 [Leroux-Roels et al., 2007].

Montanide™

Nuova emulsione *water-in-oil* contenente mannite mono-oleata sviluppata recentemente per i vaccini ad uso profilattico.

Questo tipo di emulsione induce una forte risposta anticorpale ed è utilizzata attualmente come adiuvante assieme all' *epidermal growth factor* (EGF) come antigene in studi di fase III contro il cancro. Recentemente è stato registrato a Cuba e in Cile un altro vaccino innovativo per non-small-cell lung cancer (NSCLC) contenente questo tipo di adiuvante.

AS15

AS15 combina gli effetti di 4 adiuvanti:

- Il liposoma
- MPL (agonista dei recettori TLR innati)
- CpG (TLR9 agonist)
- QS21 cioè un triterpene purificato derivato della saponina (un emulsionante naturale estratto dalla corteccia della *Quillaja saponaria*) responsabile della stimolazione dei linfociti T citotossici.

E' il sistema di adiuvanti più complesso (Brichard and Lejeune., 2007), sviluppato per immunoterapie anticancro, in particolare contro antigeni che sono selettivamente over-espressi solo nelle cellule tumorali e non in quelle sane. AS15 è in promettenti studi di fase II e in fase III per il trattamento immunoterapico specifico per il melanoma e NSCLC.

AS01

AS01 combina gli effetti di tre componenti analogamente al precedente:

- Il liposoma
- MPL
- **QS21**

L'associazione di queste molecole facilita la penetrazione delle proteine all'interno delle membrane cellulari e ha mostrato un'elevatissima tollerabilità. Pertanto, AS01 é contenuto in numerosi vaccini in fase di sviluppo contro infezioni da HIV, la tubercolosi e la malaria.

RTS,S/AS01 induce un'elevata risposta cellulo-mediata e una maggiore protezione clinica rispetto a combinazioni precedenti [Kester K.E. et al., 2009].

Il vaccino RTS, S usa una proteina ricombinante creata dagli scienziati di GSK che fonde parte della proteina circumsporozita di *P.falciparum* (CSP) con l'antigene di superficie dell'epatite B. Combinato con un sistema adiuvante GSK, RTS,S induce la produzione di anticorpi e cellule T che interferiscono con la capacità del plasmodio malarico di infettare l'uomo. Lo sviluppo iniziale del RTS,S è stato intrapreso da GSK in stretta collaborazione con l'US Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR). <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/key-malaria-protein-could-help-improve-vaccine>. Attualmente il vaccino candidato contro la malaria si trova in fase III e contiene come sostanza attiva l'antigene ricombinante RTS,S/AS01 la quale ha come target lo stadio pre-eritrocitico del ciclo cellulare del *Plasmodium falciparum* della malaria. L'efficacia del vaccino è stata testata tramite uno studio pilota su bambini africani [<https://www.gsk.it/news/il-candidato-vaccino-antimalarico-ha-un-profilo-di-sicurezza-e-tollerabilita-promettenti>].

7.8. Vettori virali

Non solo adiuvanti ma anche nuovi approcci di immunizzazione basati sui vettori virali, cioè virus svuotati delle loro componenti patogene. L'innovazione sta nell'inserire nel genoma del virus modificato specifici peptidi o antigeni immunogeniche, mantenendo il virus in grado di infettare le cellule umane. L'infezione virale nell'ospite permette l'espressione dei peptidi di interesse per poter essere riconosciuti dal sistema immunitario come patogeni stimolando le cellule APC e la risposta adattativa a valle. I virus utilizzati per questi nuovi approcci includono il Vaccinia virus e gli adenovirus [Marconi P. et al., 2009]. Tuttavia nessun vettore virale ha raggiunto la fase III di uno studio clinico.

7.9. Mosquirix: Vaccino pilota contro la malaria

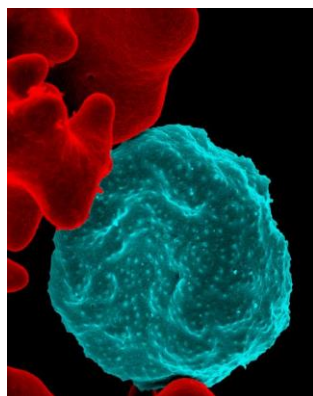


Figura 12. Rappresentazione di un globulo rosso (in Blu) infettato dal Plasmodium Falciparum. A sinistra (in rosso) sono rappresentate cellule.

Dal 2001 è stata intrapresa una partnership pubblica e privata tra GlaxoSmithKline e PATH's Malaria Vaccine Initiative (PATH/MVI) in collaborazione della Bill & Melinda Gates Foundation con l'obiettivo di fornire uno strumento, valido, sicuro e ad alta tollerabilità contro la malaria in Africa. RTS,S/AS01, noto anche come Mosquirix™ è il primo vaccino contro la malaria che ha completato con successo la fase III di sperimentazione clinica, dopo aver coinvolto più di 150000 bambini in 11 stati dell'Africa sub-Sahariana tra il maggio del 2009 e l'inizio del 2014. Gli studi clinici hanno dimostrato che Mosquirix necessita di 4 dosi per prevenire circa il 39% dei casi di malaria.

Nonostante il dato possa sembrare basso è bene considerare che la malaria è una malattia endemica in molte zone dell'Africa sub-Sahariana e dell'America latina che uccide circa 1200 bambini ogni giorno [https://www.unicef.org/media/media_81674.html]. Inoltre, considerando che un bambino africano può entrare in contatto più volte con il parassita della malaria, è stato calcolato che il vaccino in media previene circa 1774 casi di malaria per 1,000 bambini.

Non solo luci, infatti il WHO ha sottolineato quanto 4 dosi di vaccine siano parecchie. Le prime 3 andrebbero eseguite ai 4 mesi, mentre l'ultima attorno ai 2 anni di età. Inoltre, una mancata somministrazione di una delle dosi riduce del 28% la protezione contro la malattia. La distribuzione sul territorio delle dosi vaccinali desta alcune preoccupazioni anche in termini di risorse ed investimenti.

Un altro aspetto fondamentale risiede nella convinzione di coloro che ricevono il vaccino di non poter essere più a rischio di contrarre la malattia. Gli insetticidi e i medicinali antimalarici hanno portato a una riduzione dei casi di malaria del 37% e un 60% di mortalità dal 2000

[<https://www.theguardian.com/global-development/2013/dec/11/malaria-deaths-children-under-five-halved-who>].

Mosquirix non è da considerarsi come una soluzione magica ma come con ottimo strumento preventive complementare nella lotta alla malaria.

Tuttavia, nel Gennaio del 2016 la posizione del WHO si è detta favorevole alla distribuzione del primo piano pilota di vaccinazione contro la malaria nell’Africa sub-Sahariana per i bambini tra i 5 e i 9 mesi di età, seguita da una quarta dose dopo 15–18 mesi.

WHO ha inoltre stabilito che il piano pilota coinvolgerà una popolazione sufficiente per provare:

1. La praticabilità della somministrazione delle 4 dosi vaccinali alla popolazione target attraverso i canali già esistenti
2. Valutare l’impatto di Mosquirix sulla mortalità infantile
3. Valutare la correlazione tra la somministrazione del vaccino RTS,S e alter malattie come la meningite, malaria.

In aggiunta, nel giugno 2016, il GAVI (Vaccine Alliance) è pronta a fare la sua parte nel supportare il piano vaccinale pilota contro la malaria del WHO. Modelli predittivi sono sicuri che il vaccino avrà un grande impatto sulla popolazione target e sarà in grado di salvare almeno una vita ogni 200 bambini vaccinati.

La prima fase del programma pilota inizierà nel 2017 e terminerà nel 2020 con una spesa di 27,5 milioni di dollari e prevedrà ulteriori investimenti in base ai risultati ottenuti.

8. Cambio della percezione dei vaccini: verso la demonizzazione

8.1. La Percezione della vaccinazione ieri

Era il 1796 quando grazie a Edward Jenner fu compiuto il primo passo per la nascita dell'immunizzazione. Da allora, come abbiamo avuto modo di vedere ampiamente, lo sviluppo dei vaccini ha vissuto una evoluzione esponenziale. La sua importanza è stata compresa immediatamente e la pratica della vaccinazione ha avuto considerevoli ricadute sociali sia sul singolo individuo che sulla collettività, tanto da portare al raggiungimento di notevoli risultati epidemiologici. Fin dagli inizi dell'800 furono adottate le prime strategie vaccinali di massa in ambiente militare, dove le epidemie uccidevano più soldati delle battaglie; l'esercito inglese cominciò ad adottare la tecnica di Jenner e persino Napoleone ordinò campagne di vaccinazioni in tutto l'Impero [Luca Borghi, 2013]

Nel corso degli anni l'incidenza delle malattie infettive ha subito una rilevante diminuzione sia grazie al miglioramento delle condizioni igieniche, sanitarie e nutrizionali della popolazione, ma soprattutto grazie all'introduzione delle vaccinazioni.

La storia insegna che ogni nuova scoperta è sempre stata accompagnata da scetticismo e preoccupazione, allo stesso modo i vaccini hanno visto fin dalla loro introduzione nella società la nascita di movimenti di opposizione.

8.1.1. Resistenze nella storia: i movimenti antivaccinisti

Fin dall'epoca di Jenner, con dall'introduzione del vaccino contro il vaiolo, la vaccinazione è stata oggetto di forti resistenze e diffidenza, basate sia su motivazioni di carattere ideologico che religioso [Baroukh M. Assael,1995; Luca Borghi, 2013].

La vaccinazione jenneriana era considerata innaturale dato che il meccanismo di per sé prevedeva l'inserimento di materia "animale" nel corpo umano, inoltre per i fondamentalisti entravano in gioco la concezione del male e della predestinazione.

Queste convinzioni si fanno spazio nella comunità attraverso opere che esprimono tutto il timore che le persone avevano nei confronti della vaccinazione e delle possibili conseguenze che l'inserimento di materiale animale nell'uomo poteva comportare [Figura 13,14].



Figura 13. The Cow-Pock or the wonderful effects of the new inoculation", 12 Giugno 1802 (H. Humphrey)
https://en.wikipedia.org/wiki/File:The_cow_pock.jpg

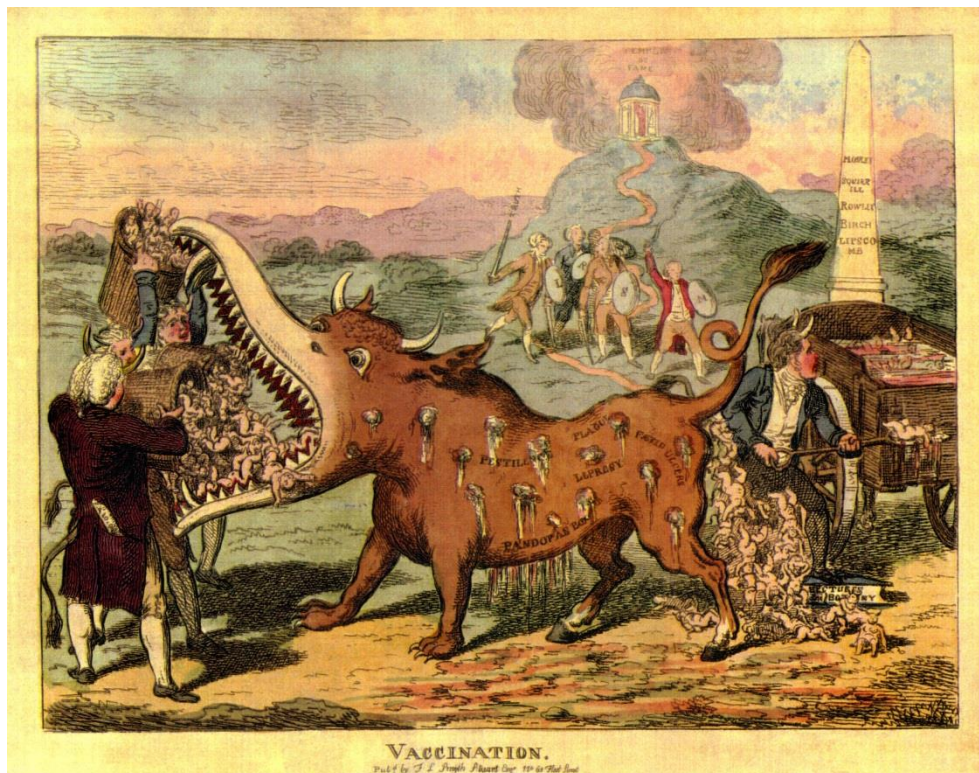


Figura 14. "The vaccination Monster", London 1807
<http://www.whale.to/v/horrible%20monster%20vaccination.jpg>

Verso la metà dell'800 nel Regno Unito, in seguito all'introduzione dell'obbligatorietà della vaccinazione per i nuovi nati (1853) [Spier RE.,2001] e della sanzione pecuniaria per gli inadempienti [Hobson D., 1999], ci fu una violenta reazione di tipo liberale, alimentata dalla volontà di proteggere la libertà dell'individuo nel compiere le proprie scelte, libertà che lo Stato non aveva il diritto di violare.

Il movimento degli antivaccinisti trovò un consenso tanto alto che nel 1863 a Londra fu fondata un'associazione internazionale contro la vaccinazione: la "*Societas Universa contra Vaccinum Virus*".

Tra il 1870 e il 1880 si assiste alla nascita delle prime riviste a carattere antivaccinale come "*Anti-vaccinator*" (1869), il "*National Anti-Compulsory Vaccination Reporter*" (1874), e "*Vaccination Inquirer*" (1879). In quel periodo sorsero violenti movimenti strutturati di opposizione alla vaccinazione come il movimento Vittoriano e la "Leicester League" [Tafari S et al, 2011].

Il risultato fu l'eliminazione dell'obbligo della vaccinazione, decisione che ebbe come conseguenza la riduzione del numero dei vaccinati e l'aumento dei casi di malattia infettiva e di morte.

Il diciannovesimo secolo è stato segnato da paura e sfiducia ogni qual volta un nuovo vaccino veniva introdotto, ma questa tendenza ha vissuto un freno nel ventesimo secolo.

Nel '900, infatti, non si sono registrate grandi obiezioni, e un relativo periodo di calma sul piano del dissenso si è verificato tra gli anni '40 e gli anni '80, epoca in cui il progresso vaccinale fu enorme per la presenza di focolai diffusi di malattie infettive (morbillo, parotite, rosolia, pertosse e poliomielite), l'aumentata consapevolezza dei danni provocati da queste epidemie ed il rapido incremento delle nascite accompagnato da livelli di istruzione e di ricchezza crescenti [Poland GA., Jacobson RM.,2011]. Sono gli anni hanno visto la nascita del vaccino contro la poliomielite, le cui epidemie nei primi anni Cinquanta erano sempre più ravvicinate e letali.

Il vaccino antipolio ha permesso di salvare vite, basti pensare che agli inizi degli anni Sessanta, negli Stati Uniti si registravano ormai solo alcune centinaia di casi, un numero illusorio se confrontato ai 50.000 di dieci anni prima. Questi eventi hanno portato all'accettazione pubblica dei vaccini e il loro utilizzo, che ha portato a riduzioni significative epidemie, malattie e morti.

Questo periodo è stato di relativamente breve durata. Come abbiamo avuto modo di vedere fino a questo momento, la storia dei vaccini è sempre stata caratterizzata da un andamento ciclico, dove a periodi di opposizione si sono alternati momenti di rinnovata fiducia nella vaccinazione.

Nel 1982 in Gran Bretagna, un programma televisivo sul vaccino DPT, intitolato "DPT: Vaccino Roulette" ha portato ad un dibattito nazionale sulla sua effettiva necessità e sicurezza, tanto da rendere l'opinione pubblica poco sensibile ai rischi comportati dalla malattia e focalizzata sugli eventi avversi associati con la vaccinazione. A quell'epoca la copertura vaccinale per la pertosse in Gran Bretagna era del 79%, ma diminuì a causa del timore di effetti collaterali fino al 31% nel 1977. In quel periodo si susseguirono tre epidemie di pertosse con oltre 100.000 casi e circa 40 decessi. [Baker JP., 2003]. Le controversie legate alla vaccinazione contro la pertosse, non si esaurirono in Gran Bretagna, ma interessarono anche altri paesi come la Svezia e il Giappone. Nel 1967 in Svezia, il medico Justus Storm sostenne che, grazie al progresso economico ed al miglioramento delle condizioni di vita, la pertosse fosse diventata una malattia meno grave rispetto al passato e aprì un dibattito sull'effettiva utilità del vaccino contro la pertosse. Come conseguenza in Svezia da una copertura vaccinale del 90% nel 1974 si passò al 12% nel 1979 con un aumento della patologia e delle complicanze ad essa associate negli anni seguenti.

In Giappone in seguito al decesso di due neonati, vaccinati il giorno precedente con il vaccino a cellule intere contro la pertosse, sebbene non fosse stata accertata alcun nesso causale tra i due eventi, si assistette ad un calo delle vaccinazioni del 70%. Di conseguenza nel 1979 il Giappone fu colpito da una epidemia di pertosse che provocò più di 13.000 casi e 41 decessi [Gangarosa EJ et al., 1998].

L'opposizione alle vaccinazioni si è nuovamente riacutizzata dopo che l'ex medico e chirurgo Andrew Wakefield, nel 1998 diffuse una pubblicazione scientifica su "Lancet" in cui sosteneva la correlazione tra la somministrazione del vaccino anti-MPR con l'autismo e le malattie intestinali. Lo studio di Wakefield fu la base di una notevole riduzione delle vaccinazioni nel Regno Unito e in altri Paesi con il conseguente abbassamento della copertura vaccinale, l'insorgenza di nuovi focolai epidemici di morbillo e le sue complicanze (Jones N., 2004).

Quanto analizzato fino ad ora ha portato alla luce la presenza di diversi movimenti di opposizione, basati su motivazioni sia di carattere ideologico che religioso, che hanno visto una rapida presa di posizione soprattutto negli anni successivi all'introduzione della vaccinazione. Nel tempo questi gruppi sono diventati delle minoranze; la paura della malattia superava di gran lunga la paura della vaccinazione. Le malattie erano una esperienza concreta e tangibile, e le epidemie, soprattutto in determinati periodi storici, hanno colpito gravemente la popolazione e portato ad una elevata

mortalità. Tutto ciò ha condotto alla presa di coscienza della necessità della vaccinazione, vista come *uno degli interventi più potenti ed efficaci per la salute e il benessere umano*.

Il vaccino è stato percepito quindi come un salvavita, in quanto in grado di prevenire l'insorgenza di malattie debilitanti e mortali, le cui conseguenze e complicanze erano temute. Gli anni del dopo guerra sono stati proprio caratterizzati da questa rinnovata fiducia e le ondate di scetticismo sono state marginali a pochi soggetti.

8.2. La percezione oggi

Dal 2010 ad oggi si sta registrando un progressivo calo della copertura vaccinale in Italia. I dati del Ministero della Salute evidenziano una riduzione che riguarda sia le vaccinazioni obbligatorie che alcune di quelle raccomandate. In particolare emerge che la copertura media per le vaccinazioni contro poliomielite, tetano, difterite, epatite B e pertosse è stata del 93,4%, in calo rispetto agli anni precedenti (94,7% nel 2014, 95,7% nel 2013 e 96,1% nel 2012). Risultano così sotto soglia per l'anti-polio ben undici regioni. Inoltre i dati di copertura vaccinale per morbillo e rosolia sono passati dal 90,4% nel 2013 all'85,3% nel 2015. Questi dati sono particolarmente importanti perché, in presenza di malati o portatori provenienti da altri luoghi, l'accumulo di persone non vaccinate aumenta il rischio di casi sporadici sul nostro territorio

[<http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/Coperture2015.asp>]. Chiaramente il gap di immunizzazione risulta molto più elevato se si osservano i Paesi in via di sviluppo come nella Repubblica del Congo, Guatemala, Iraq, Mauritania, Filippine e Sudan, dove si registra una copertura inferiore al 50% del vaccino per la difterite-tetano-pertosse [WHO, 2016] ma come conseguenza del mancato sviluppo di una struttura sanitaria adeguata e dell'impossibilità ad investire in programmi di immunizzazione nazionali, dei continui conflitti interni e dell'insufficienza dell'offerta rispetto alla domanda di vaccinazione. Alcuni scienziati ritengono che la percezione del vaccino dipenda molto dalla ricchezza del paese. In un articolo dal titolo esplicativo "Risk is for the rich? Childhood vaccination resistance and a Culture of Health", gli autori analizzano la tendenza crescente a dare un peso maggiore ai rischi rispetto ai benefici legati ai trattamenti sanitari, e ipotizzano che la percezione del rischio sia maggiore nei paesi più ricchi [Berezin M. and Eads A, 2016].

A dispetto delle evidenze sul valore nel prevenire malattie e disabilità, il dubbio sui vaccini nei Paesi industrializzati cresce sempre di più e diventa un focus di attenzione mondiale. Dallo studio

“Vaccine Confidence Project”, condotto in 67 nazioni di tutto il mondo, è emerso che i cittadini europei hanno seri dubbi sulla sicurezza dei vaccini. In particolare, in Italia circa il 20% li reputa non sicuri anche se la maggior parte della popolazione ne riconosce comunque l’efficacia [Larson H. J, 2016]. Si parla di “Vaccine Hesitancy”, termine definito dal working group SAGE, per identificare il calo di accettazione o le perplessità che si hanno sulle vaccinazioni nonostante la disponibilità [Larson H. J, 2016]. Nello studio sono stati proposti degli strumenti per analizzare la percezione globale. Si tratta di questionari ottimizzati come quello JRF (joint reporting form) sviluppati da WHO-UNICEF a partire da precedenti strumenti di indagine tra cui l’analisi PACV (Parent Attitudes About Childhood Vaccines survey) validata mediante studi di coorte nel 2013 [Opel et al.2013=Art8] e condotti in stretta collaborazione con diversi esperti del settore, al fine di monitorare l’adesione al programma vaccinale [Larson J.H, 2015]. Su 183 Paesi che hanno effettuato l’analisi, circa il 79% hanno riportato almeno una delle tre ragioni principali per dubitare della vaccinazione (indicatore 1) ed il 36% dei Paesi ha riportato una diffidenza verso il vaccino nei precedenti 5 anni (indicatore 2) [WHO Global Vaccine Action Plan, 2016]. È emerso che i fattori chiave che determinano la scelta o meno di vaccinarsi ricadono in tre categorie principali: il contesto socio-culturale, individuo o gruppo di individui ed il vaccino come riportato nella tabella X. In particolare i dati WHO-UNICEF dello scorso anno rivelano che i determinanti più frequenti per la “Vaccine Hesitancy” sono:

- il rapporto rischi/benefici del vaccino
- Conoscenza e consapevolezza dell’importanza della vaccinazione
- fattori religiosi, socio-culturali e socio-economici
- programma di vaccinazione

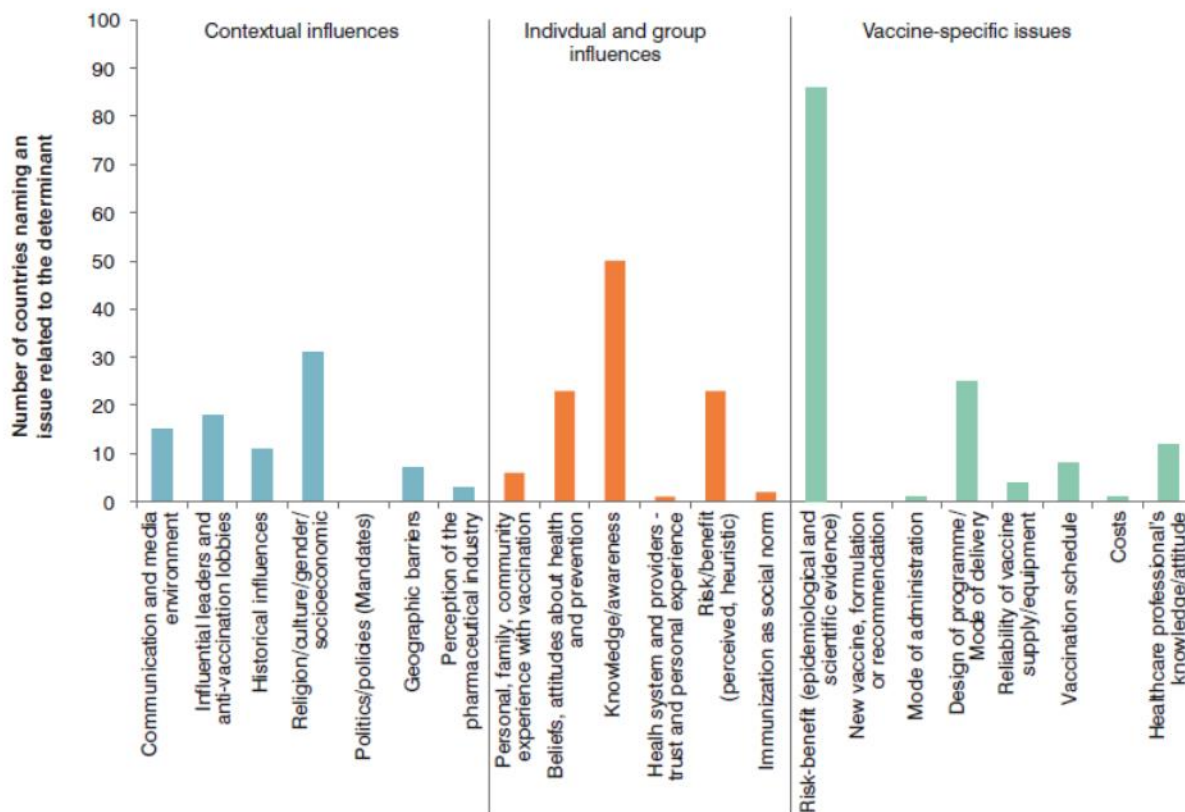


Figura 15. Principali cause della Vaccine Hesitancy indicate dal JRF 2015 (WHO Global Vaccine Action Plan, 2016)

Un'altra ricerca, condotta lo scorso anno dall'Istituto di ricerche demoscopiche specializzato nell'area salute, ha indagato la percezione nei confronti dei vaccini dopo i fatti di cronaca come il ritiro di un antinfluenzale per ipotizzati eventi avversi e le sentenze sul legame con l'autismo. Circa il 33% dei genitori intervistati ha affermato che i vaccini sono più pericolosi delle malattie che prevengono. Il 25,4% li ha giudicati utili e importanti, e secondo il 36,6% la loro efficacia dipende dal vaccino e dalle patologie. Dallo studio è emersa inoltre l'idea che il vaccino sia superfluo nel 25% degli intervistati. Per il 19,6% dei genitori i vaccini sono troppi e, secondo alcuni, tanti vaccini somministrati insieme possono dare problemi. Il 12% ha inoltre affermato che la composizione è nociva e l'8% ha sottolineato i danni a lungo termine e gli effetti collaterali. Una quota del 6% non crede nell'efficacia dei vaccini. Ad ogni modo, più della metà dei genitori aveva fatto vaccinare i propri figli per le vaccinazioni obbligatorie, solo il 15% anche per quelle non obbligatorie [<http://www.farmacovigilanza.eu/content/vaccini-tra-leggende-metropolitane-e-realtà>].

Il monitoraggio della percezione della popolazione sta acquisendo sempre più importanza per la convinzione di poter identificare rapidamente le nazioni o gruppi di persone contrarie alla

vaccinazione al fine di comprendere i meccanismi che innescano il fenomeno ed eventualmente agire per prevenire focolai di malattie infettive gravi. Ci sono stati diversi interventi da parte di autorità sanitarie per incrementare l'aderenza al piano di prevenzione o terapeutico vaccinale. Tali approcci, riportati in diversi paper scientifici [Dubè E, 2015; Jarrett C, 2015] mirano essenzialmente a:

- incrementare la conoscenza e la consapevolezza nei riguardi della vaccinazione
- coinvolgere direttamente chi non si vaccina
- maggiore opportunità e accesso ai vaccini
- definire programmi vaccinali per specifiche popolazioni
- definire un sistema sanzionatorio per chi non si vaccina
- utilizzare influenzatori politici, religiosi, medici per iniziative educazionali

Ad ogni modo, nonostante questi interventi, che vengono implementati ogni anno per educare al meglio la comunità sul tema delicato delle vaccinazioni, non si arresta questa tendenza alla “vaccine Hesitancy” che coinvolge fattori emotivi, culturali, spirituali, sociali e politici difficilmente governabili. Si ritiene quindi necessario un approccio multidisciplinare per valutare al meglio il complesso contesto specifico e la natura dell'esitazione per individuare adeguati programmi di Immunizzazione nazionale, con il sostegno di organizzazioni, enti di Ricerca e settori privati. Tutto per garantire il diritto all'informazione e dunque alla scelta consapevole attraverso un dialogo aperto tra le varie parti [Larson J.H, 2015].

8.3. Analisi sulla percezione del vaccino in Italia oggi: questionario semi-strutturato

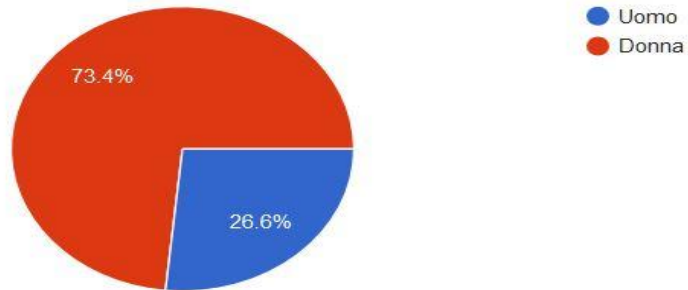
Da diversi anni si sta registrando un'inversione di tendenza riguardante la percezione del vaccino: non è più un salvavita ma un demone da cui fuggire. Si è passati gradualmente dalla paura della malattia alla paura di ciò che dovrebbe combatterla.

Il cambio del trend registrato a livello mondiale e l'attuale dibattito sulla bassa copertura vaccinale in Italia ci ha spinte ad indagare in che modo sono percepite le vaccinazioni oggi.

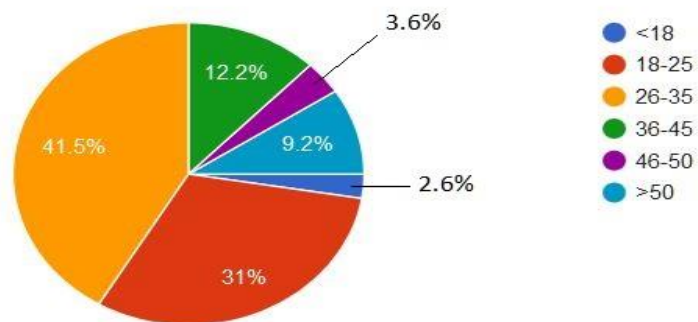
Sviluppando un questionario semi-strutturato e diffondendolo in rete abbiamo raccolto la partecipazione di **1008 persone**, di varia provenienza, età, background socio-culturale, che hanno dato il loro consenso al trattamento dati in forma rigorosamente anonima.

(Allegato A).

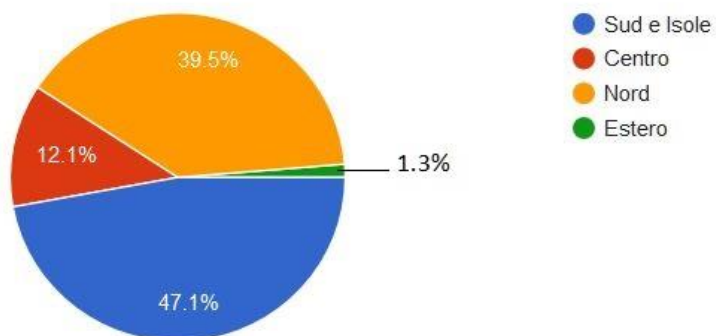
Genere (1008 responses)



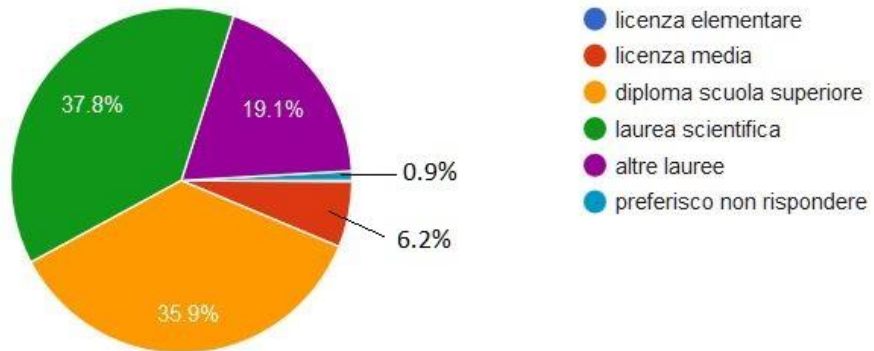
Età (1008 responses)



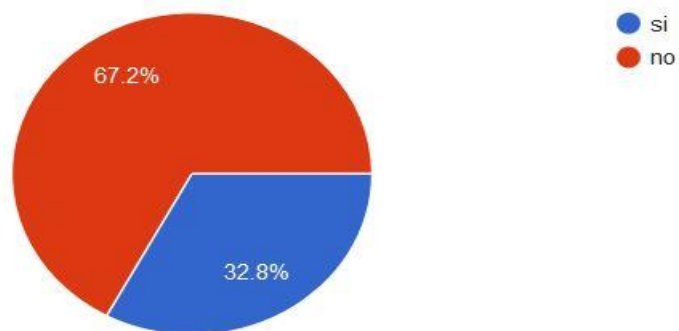
Provenienza (1008 responses)



Titolo di studio (1008 responses)



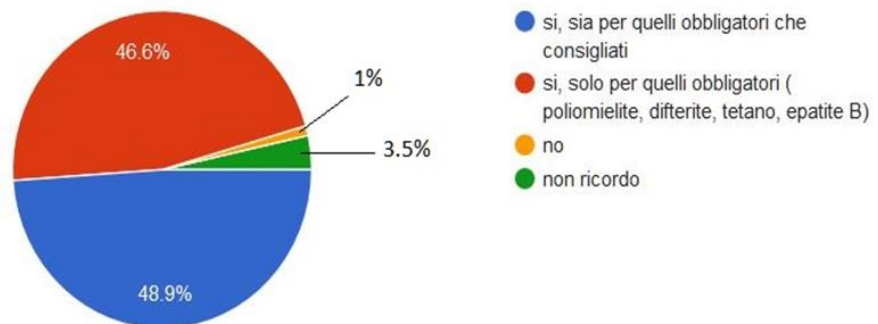
Hai figli? (1008 responses)



Cos'è per te il vaccino? (1008 responses_checkboxes)

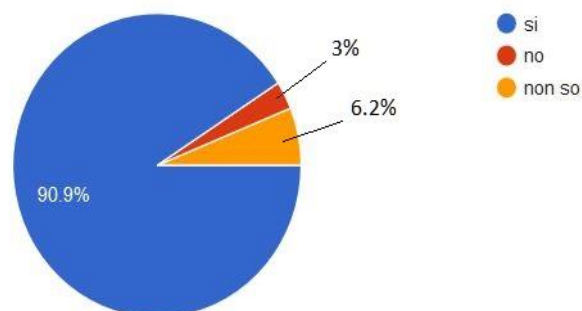
- Qualcosa che impedisce di ammalarsi 91.1% (918)
- Un business delle case farmaceutiche 10.4% (105)
- Qualcosa di cui si può fare a meno 4.4% (44)
- Un pericolo per la salute 2.1% (21)
- Non saprei 0.9% (9)

Sei vaccinato? (1008 responses)



Se dovessi fare un viaggio in un paese in cui c'è un rischio elevato di contrarre una determinata malattia, sceglieresti di vaccinarti?

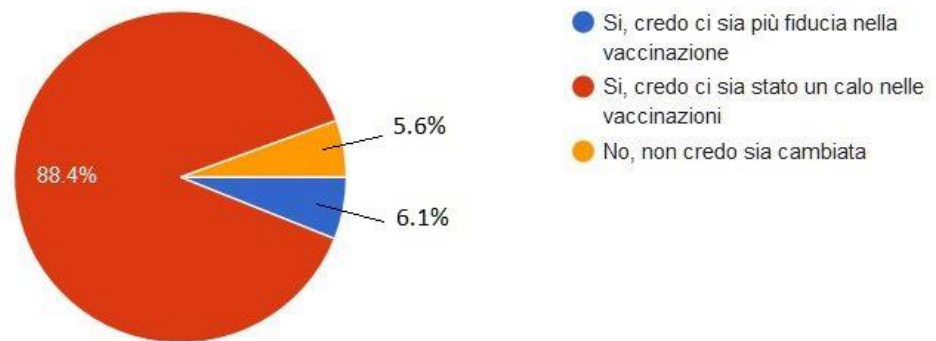
(1008 responses)



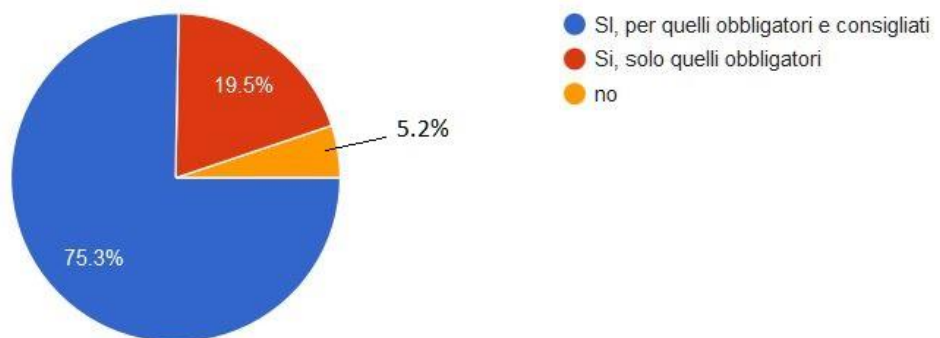
Come ti sei informato sui vaccini? (1008 responses_checkboxes)

- Medico, ASL, operatori sanitari, specialisti 62.7% (632)
- TV, giornali, riviste 15.9% (160)
- Internet 28.2% (284)
- Parenti, amici, conoscenti 13.8% (139)
- Conoscenza scolastica/universitaria 4.7% (47)
- Non mi sono informato 4.3% (43)

Credi che la fiducia nella vaccinazione sia cambiata? (1008 responses)



Hai vaccinato / vaccineresti tuo figlio? (1008 responses)



Perché non li vaccineresti? (52 responses_checkboxes)

- Il mio medico me lo ha sconsigliato 3.8% (2)
- Amici, familiari e conoscenti mi hanno detto che sono dannosi per la salute ed inefficaci 13.5% (7)
- Mi sono informato da solo sui rischi 59.6% (31)
- Provocano gravi effetti collaterali 63.5% (33)
- Io e/o i miei familiari abbiamo avuto esperienze negative correlate ad una vaccinazione 57.7% (30)

Abbiamo poi richiesto a chi non vaccinerebbe i propri figli di condividere con noi le loro opinioni a riguardo, in maniera del tutto facoltativa. Di seguito ne riportiamo alcuni:

- Casi sporadici di reazioni avverse e i “sentito dire” che oggi impazzano sui media, in particolare sul web, hanno portato ad una completa sfiducia nei confronti del medico; in molti commenti è stato evidenziato come venga richiesta una responsabilità da parte del clinico sulle eventuali reazioni post-vaccino, ovvero un’assicurazione sulla completa sicurezza del trattamento a cui i pazienti si stanno sottoponendo.

“...inoltre chi vaccina deve prendersi la responsabilità legale e penale dato che in molti casi i malati di meningite sono proprio persone che si sono vaccinate male”

“Quando troverò medici che sottoscriveranno una dichiarazione nella quale affermano sotto la loro responsabilità che i vaccini non contengono sostanze dannose e non possono portare gravi effetti collaterali vaccinerò mio figlio”

“I vaccini non coprono al 100% dalle malattie. Inoltre contengono sostanze pericolose non sempre ben segnalate. Nessun medico si prende la responsabilità delle vaccinazioni dopo le 48, nonostante sanno che i danni da vaccino si presentano anche a distanza di giorni o di mesi.”

- L’età delle prime vaccinazioni è un altro argomento per cui si dibatte molto. Molti considerano le vaccinazioni nel primo anno di vita di un bambino come una pratica di tortura piuttosto che un salvavita, in quanto si pensa che le sole pratiche di corretta igiene possano proteggere il bimbo dai patogeni. Spostare l’inizio delle vaccinazioni a partire dal secondo anno di vita potrebbe essere per molti genitori un’ottima soluzione per non sottoporre i propri figli ad “abominevoli torture...”

“dato che i danni da vaccini non sono ancora stati riconosciuti dovrebbe essere sconsigliato vaccinare tutti indistintamente ma soprattutto sostituire l’abominevole pratica del vaccino nei primi mesi di vita con una più ponderata e accurata decisione dopo il primo anno...”

“Non sono assolutamente contro i vaccini... Sono contro il modo in cui bombardano i bambini così piccoli!”

“...i vaccini vengono fatti in massa non contando che certe malattie tipo epatite b poliomielite tetano non possono essere presenti da un bimbo di pochi mesi che vive in condizioni ottimali di igiene e alimentazione. Dovrebbero essere valutati caso per caso...”

“Per quanto riguarda i bambini considero molto significativa l’età delle eventuali vaccinazioni. Ritengo vadano fatte a partire dai 2 anni e non tutte insieme (ovviamente in un caso di crescita in ambiente sano e pulito)”

- Non mancano le teorie del complotto per fini economici...

“Viviamo in un mondo in cui le corporazioni, le multinazionali e le banche influenzano e tentano di manipolare i pensieri e la vita in generale delle masse. Un mondo in cui non ci si può aspettare di conoscere la verità attraverso i mass media e i vari sistemi informativi, un mondo di corruzioni e contraddizioni. Lo scetticismo diffuso anche nei confronti dei vaccini credo sia una reazione plausibile e normale conseguenza dell'epoca in cui si vive.”

“Le vaccinazioni sono solo una "falsa illusione di protezione" per le banali malattie infettive, mentre sono proprio loro che inducono l'organismo verso le ben più gravi malattie iatrogene degenerative, sulle quali, una certa parte dell'In-Sanità attuale, ci specula.”

“È SOLO un grande affare per le società farmaceutiche.”

- La società oggi è bombardata da notizie, che coglie ed esamina con attenzione; la fonte di queste notizie, però, non ha sempre fonti attendibili e l’eterogeneità delle informazioni che il singolo percepisce induce senza dubbio a confusione. L’incertezza e l’ignoranza di prendere decisioni riguardanti la salute dei propri figli, porta spesso alla soluzione più facile da prendere, ovvero astenersi dalla pratica vaccinale. Dalla nostra analisi si evidenzia come la gente richieda a gran voce informazioni chiare, esaustive e di facile comprensione.

“La verità sui pro e i contro dei vaccini...Più giusta informazione.....e La libertà di scelta”

“Vorrei avere dei dati aggiornati e completi senza omissioni, sui danni provocati dai vaccini”

“Di fare molta più chiarezza al riguardo per poi dare la possibilità di scegliere in tutta consapevolezza”

8.4 Perché cresce lo scetticismo nei riguardi del vaccino?

Analizzando i nostri dati ed integrandoli con i risultati di diverse pubblicazioni scientifiche e registrando sfoghi e pareri di persone comuni dai più svariati blog e social network emergono tra le possibili cause:

- Mancanza di percezione della malattia
- Paura degli effetti collaterali
- Il disorientamento: Internet e la disinformazione
- Fattore culturale
- Mode e tendenze
- Sfiducia verso il Sistema Sanitario e Case Farmaceutiche
- Il ruolo dei medici
- La scienza come nemico
- Il diritto di dire no

Mancanza di percezione della malattia

I vaccini sembrano essere vittima del loro stesso successo. La loro efficacia nel combattere malattie come meningite, rosolia, morbillo, poliomielite e pertosse ha reso queste ultime sconosciute alla maggior parte delle persone. Tali malattie sono diventate così rare che oggi si percepiscono lontane e non sono temute [<http://outbreaknewstoday.com/vaccines-undervalued-underappreciated-blame-22640>]. Nonostante l'evidenza che l'eradicazione di alcune malattie sia il frutto dell'immunizzazione, serve una costante e continua dimostrazione dell'efficacia della vaccinazione per convincere le persone a contribuire a mantenerle sotto controllo. Non appena diminuisce la paura per la malattia, i benefici dell'immunizzazione divengono meno chiari mentre restano visibili i costi e sembrano più grandi i rischi. Alcuni nutrono ancora dubbi sulla loro efficacia. Generalmente l'efficacia del vaccino viene misurata in termini di prevenzione dalle manifestazioni cliniche indotte da un agente patogeno. Finché la relazione tra l'agente patogeno e la malattia è stretta e prevede tempi brevi di realizzazione, la percezione della pericolosità della malattia porta ad una maggiore propensione alla vaccinazione. Se però lo sviluppo della patologia è solo una delle possibili conseguenze dell'incontro con il patogeno, oppure questa si manifesta a distanza di anni dall'incontro con esso, allora la tendenza allo scetticismo divampa e cala l'attenzione verso la patologia stessa. La vaccinazione viene così vista come una prevenzione superflua per un qualcosa che potrebbe non svilupparsi mai, e da qui l'idea che vaccinarsi non sia necessario [Doherty M, 2016 in press]. Inoltre sempre più persone scelgono di non vaccinarsi perché credono che non ci sia un rischio elevato di contrarre malattie infettive se tutti gli altri sono vaccinati, ciò viene definito "contratto sociale invertito" [<http://www.vaccinarsi.org>].

Paura degli effetti collaterali

Un numero elevato di persone dichiara di aver subito dei danni dalle vaccinazioni e di non essere stato informato sugli effettivi rischi. Da un esame su diversi siti internet contrari alle vaccinazioni, si rilevano frequentemente espressioni come “le vaccinazioni provocano malattie idiopatiche come l’autismo, la sindrome della morte improvvisa, disturbi immunitari, diabete mellito, malattie neurologiche ed allergie”. A sostegno di una campagna anti-vaccino accesa, vengono riportati casi di encefalite, atrofia muscolare, meningoencefalite, broncopolmonite, encefalopatia, cerebropatia, distrofia muscolare neurogena, poliomielite acuta, paralisi distali degli arti inferiori, polineuropatia ed epilessia associati al vaccino, ai suoi adiuvanti ed ai contaminanti [<https://www.orgoglionerd.it/articles/2016/07/perch-la-gente-non-si-vaccina>; <http://sadeffenza.blogspot.it/2014/12/dieci-motivi-per-non-vaccinare-i-vostri.html> http://www.mednat.org/vaccini/dire_no_vaccini.htm]. Bisogna innanzitutto specificare che contrariamente a quanto si percepisce, i vaccini sono farmaci con un ottimo profilo di rischio. Nella maggior parte dei casi gli effetti collaterali sono di lieve entità e transitori e solo in rarissimi casi possono essere segnalate reazioni più gravi. Le più comuni reazioni lievi sono locali (gonfiore, rossore e dolore nel punto d’iniezione) accompagnate a volte da febbre, irritabilità, perdita di appetito, nervosismo, vomito e diarrea. Queste reazioni possono essere legate all’azione degli adiuvanti che incrementano la risposta immunitaria indotta dal vaccino. Tra le reazioni moderatamente gravi e non comuni si annoverano il gonfiore diffuso a tutto l’arto sede di iniezione, le eruzioni cutanee e la febbre molto alta. Molto raramente i vaccini risultano associati a convulsioni, piastrinopenia, encefalite, encefalopatia, shock e collasso [<http://www.epicentro.iss.it>]. Bisogna comunque tener presente che la sicurezza dei vaccini e dei loro adiuvanti viene rigorosamente monitorata a partire dalla fase preclinica e continua per tutto il loro ciclo di vita anche dopo l’immissione in commercio. Inoltre anche nel caso in cui emergano delle reazioni avverse, stabilirne il nesso con il vaccino non è facile e necessita una attenta valutazione. Non sono poche né banali le reazioni avverse associate ai vaccini che non hanno mai trovato un reale riscontro scientifico. I genitori parlano soprattutto di autismo e sindrome della morte improvvisa in culla (SIDS). L’autismo è una complessa patologia del sistema nervoso centrale, in cui sono interessate la comunicazione, la socializzazione e il comportamento ma dall’eziopatogenesi ancora sconosciuta. In uno studio del 1998 il medico Wakefield aveva associato il vaccino Morbillo-Parotite-Rosolia ad una malattia infiammatoria intestinale che provocava permeabilità dell’intestino e assorbimento di sostanze in grado di danneggiare il

cervello: da qui il legame con l'autismo. Alcuni anni dopo gli altri autori della ricerca ne ritrattarono le conclusioni e fu dimostrato che Wakefield aveva costruito una vera e propria frode scientifica. Nel 2013, a seguito di numerosi studi volti ad indagare tale associazione, l'Organizzazione Mondiale della Sanità si è espressa a riguardo dichiarando che non vi è alcuna evidenza o prova scientifica sulla relazione tra il vaccino morbillo-parotite-rosolia e autismo [www.who.int/features/qa/85/en]. Ulteriori indagini che hanno coinvolto più di un milione di bambini e che hanno valutato anche l'eventuale ruolo di adiuvanti come il mercurio, hanno escluso il nesso di causalità tra la vaccinazione ed i disturbi dello spettro autistico [<http://www.farmacovigilanza.eu/content/vaccini-tra-leggende-metropolitane-e-realtà>].

Nonostante l'infondatezza non mancano ad oggi dichiarazioni pubbliche che continuano ad alimentare dubbi e disorientamento da parte di figure influenti della politica e dello spettacolo circa il legame vaccino-autismo [Confidence Commentary: Blog archive Dangerous liaisons, Heidi Larson | 19 Nov, 2016]. Per quanto concerne la SIDS, sono stati condotti diversi studi epidemiologici che non hanno evidenziato un'incidenza più elevata nei bambini vaccinati rispetto ai non vaccinati. Situazione analoga per quanto riguarda lo sviluppo di allergie ed asma dopo le vaccinazioni pediatriche: risultati della ricerca scientifica non hanno dimostrato un differente profilo di rischio di sviluppare la patologia a seguito della vaccinazione [<http://www.epicentro.iss.it>]. Alcuni ricercatori hanno inoltre ipotizzato che i vaccini possano provocare squilibri tra le diverse componenti del sistema immunitario ed essere causa di possibili altre patologie; queste ipotesi teoriche non sono state confermate dagli studi scientifici [Siegrist A.C, 2008].

Un esempio di malattia immunitaria che si pensava fosse collegata al vaccino contro l'influenza suina, è la sindrome di Guillain-Barrè ma successive ricerche approfondite non evidenziarono una maggiore incidenza nei vaccinati per l'influenza pandemica H1N1 (Di Pasquale). Successivamente, nel 2010, si registrò un aumento del numero di casi di narcolessia in seguito alla somministrazione del vaccino Pandemrix™ (H1N12009/AS03) ma le autorità hanno comunque riconosciuto al vaccino un profilo benefici/rischi favorevole [European Medicines Agency, 2013].

Anche gli effetti dello squalene sono stati oggetto di numerosi studi, dal momento che fu in un primo momento collegato alla Sindrome della Guerra del Golfo, disordine legato a stress post-traumatico nei veterani di guerra ma anche all'esposizione ad alcune sostanze tossiche e alla somministrazione del vaccino anti-antrace. Gli studi però dimostrarono che, sebbene i pazienti mostrassero titoli elevati di anticorpi anti-squalene, lo squalene non era presente nel vaccino somministrato a quei soldati; di conseguenza il WHO Safety Committee nel 2006 dichiarò

infondata la paura verso l'adiuvante [WHO, 2014].

Un altro adiuvante che ha suscitato non poche perplessità è l'alluminio. L'idea che fosse pericoloso si diffuse per la prima volta in Francia a seguito del rilevamento di miofasciti macrofagiche nei siti di iniezione del vaccino e la contemporanea presenza di sali di alluminio. Sebbene sia possibile che questa infiammazione microscopica localizzata possa persistere per anni, comunque gli studi condotti non hanno rilevato associazioni a particolari patologie o ad altri sintomi [Verdier F, 2005]. Pertanto, Nel 2008 il GACVS (WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety) concluse che non c'erano ragioni per escludere l'alluminio come adiuvante e che avrebbe continuato a tenerlo sotto controllo monitorando i relativi studi in corso [http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/aluminium/statement_112002/en].

D'altra parte nei casi in cui il nesso di causalità tra il vaccino e la malattia sia stato ben documentato oppure non siano emerse sufficienti prove di efficacia, il vaccino è stato ritirato [European Medicines Agency, 2005; Centers for Disease Control and Prevention, 2015].

Le nuove formulazioni vaccinali e l'utilizzo di nuovi adiuvanti, continuano ad essere oggetto di discussione per quanto concerne il loro profilo di sicurezza. Ciò accade anche perché c'è una scarsa conoscenza dei meccanismi alla base del disegno del vaccino e come quest'ultimo agisce. È pertanto fondamentale che gli esperti del settore comunichino correttamente anche le necessità di nuovi vaccini, il loro meccanismo d'azione, come attivano la risposta immunitaria e soprattutto in che misura impattano la qualità della vita [Di Pasquale A, 2015].

Un'altra problematica che emerge dalle dichiarazioni dei genitori contrari alle vaccinazioni è che alla stessa iniezione siano associati troppi vaccini e che questi vengano somministrati a bambini troppo piccoli. Temono quindi un indebolimento del sistema immunitario dei propri figli e hanno paura di danneggiarli. A tal proposito, c'è bisogno di comprendere che ritardare le vaccinazioni espone il bambino ad inutili rischi, dal momento che l'allattamento non assicura una protezione per molte malattie infettive potenzialmente gravi, tra cui la pertosse. Doveroso dire che si somministrano contemporaneamente più vaccini rispetto agli anni '80 ma che contengono un numero minore di antigeni. È piuttosto importante informarsi in modo appropriato per conoscere la probabilità di contrarre una certa malattia e le sue complicanze e confrontarla con la probabilità di sviluppare effetti collaterali causati dalla vaccinazione [<http://www.epicentro.iss.it>].

Il disorientamento: Internet e la disinformazione

Secondo gli ultimi dati Istat, l'80% dei genitori di bambini in età vaccinale utilizza internet per cercare informazioni sanitarie

[http://www.istat.it/it/files/2012/12/cittadini_e_nuovetecnologie.pdf]. La rete sta rapidamente cambiando il modo di fruire delle informazioni e in particolare di quelle a contenuto sanitario. Pur essendo un importante strumento informativo, Internet non verifica l'attendibilità degli autori dei siti web e, non saper distinguere una fonte autorevole da un'opinione, può provocare non pochi danni [<http://www.farmacovigilanza.eu/content/vaccini-tra-leggende-metropolitane-e-realtà>]. Le fonti vengono raramente citate, la quantità di contenuti è immensa perché sono tante le persone che possono produrne.

Con lo sviluppo sempre più rapido delle tecnologie e la digitalizzazione dell'informazione, è infatti facile aprire un blog, creare una pagina, anche solo inserire un post su uno dei tanti social media a disposizione, per esporre idee e perplessità riguardanti un vaccino, un farmaco, una terapia. La troppa informazione, sbilanciata a favore di chi animatamente contrasta il sistema sempre e comunque, genera disinformazione e confusione. Le persone risultano così disorientate per la mole di informazioni, spiegazioni e dati spesso distorti e, non avendo gli strumenti adeguati per distinguere il vero dal falso, finiscono per lasciarsi condizionare da ciò che emotivamente cattura di più: le esperienze negative altrui.

Inoltre un altro potenziale pericolo è rappresentato dal fatto che i computer possono essere in grado di capire il senso dei contenuti presenti sul web e quindi di elaborarli direttamente e utilizzarli per orientare l'informazione. Nessuno può garantire la loro validità scientifica. Il medico, che dovrebbe essere l'esperto, quello che consiglia, quello che dà i contenuti corretti, perde di autorevolezza e viene messo in discussione e spesso sopraffatto da internet [<http://www.vaccinarsi.org>].

Fattore culturale

La vaccinazione non protegge solo il singolo individuo dal momento che il raggiungimento di una quota elevata di persone vaccinate riduce le probabilità di diffusione dei patogeni. Ne consegue che anche i soggetti non vaccinati sono indirettamente protetti per quella che viene definita *herd immunity* [<http://www.epicentro.iss.it/>]. Questo porta a credere che la vaccinazione rappresenti

un atto di solidarietà e di senso civico che contribuisce a migliorare il livello di salute dell'intera comunità.

È stato recentemente pubblicato un interessante articolo che dimostra come l'aderenza al vaccino influenzale sia strettamente legata al fattore culturale. Lo studio è stato condotto in due gruppi di popolazioni con diverso background socio-culturale: sud-coreani e americani. È emerso che laddove il vaccino viene percepito come un atto pro-sociale, nella popolazione coreana, le persone tendono più facilmente a vaccinarsi mentre una cultura più individualista spinge nella direzione opposta [Böhm R, 2016]. Una review del 2015 ha riportato come le campagne per la vaccinazione di massa siano state efficaci anche per la partecipazione di leader politici e religiosi oltre che per la condivisione dell'idea del vaccino come promotore del benessere collettivo. Si tratta di interventi che si stanno rivelando efficaci nella lotta alla poliomielite in India e Israele, ed alla meningite con vaccini anti-meningococco A in Africa e anti-meningococco C nei Paesi più sviluppati [Dubè E, 2015].

Mode e tendenze

Sono tante le persone che oggi rifiutano medicinali di ogni genere sostenendo che l'igiene, uno stile di vita adeguato e la medicina alternativa siano sufficienti a proteggerci dalle malattie infettive. La medicina alternativa racchiude un insieme di pratiche per cui non esistono prove di efficacia. In Italia sono rappresentate principalmente dalla fitoterapia, agopuntura, medicina omeopatica, osteopatia e omotossicologia, considerate sistemi di diagnosi, cura e prevenzione che possono affiancare la medicina ufficiale. Spesso però prendono vita vere e proprie mode che, indipendentemente dalle motivazioni e dalle diverse pratiche adottate, sono caratterizzate dalla chiusura nei confronti delle terapie tradizionali. Per alcuni la vaccinazione rappresenta una pratica assolutamente innaturale (Schwartz JL. 2012) e contraria allo sviluppo e al buon funzionamento del sistema immunitario e quindi non accettabile [<http://www.vaccinarsi.org>].

Sfiducia verso il sistema Sanitario e Case Farmaceutiche

“La politica delle vaccinazioni è dovuta unicamente alla ricerca del guadagno da parte delle aziende farmaceutiche” è una delle espressioni maggiormente utilizzate dai diversi gruppi contrari alle vaccinazioni. Si oppongono al business delle case farmaceutiche ritenendo che l'obiettivo

finale dello sviluppo di un vaccino sia esclusivamente economico e mostrano così estrema sfiducia in chi ricerca nuove soluzioni terapeutiche. Inoltre anche lo Stato viene accusato di una mancanza di serietà, in accordo con chi produce il vaccino, dal momento che non riporta adeguatamente tutti gli eventi avversi e soprattutto non si assume la responsabilità della sicurezza e dell'efficacia del farmaco [http://www.mednat.org/vaccini/vaccinazioni_bioetica_aspetti_medico_legali.pdf]. Il sistema sanitario viene così percepito troppo rigido, poco trasparente e condizionato da conflitti di interesse. Bisogna tener presente che i vaccini seguono controlli più rigidi rispetto agli altri farmaci e tutti gli eventi avversi vengono segnalati alla rete di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per consentirne l'approfondimento e la correlazione con le componenti dei vaccini somministrate [<http://www.epicentro.iss.it>].

Sebbene in una piccola parte della popolazione, emerge anche l'idea di un ruolo attivo delle industrie farmaceutiche a promuovere e diffondere agenti patogeni per cui stavano già sviluppando vaccini, al fine di ricavarne in breve tempo un alto profitto. Tutto questo continua ad alimentare una profonda sfiducia verso chi dovrebbe garantire la salute dell'intera comunità.

Il ruolo dei medici

Un numero sempre maggiore di medici comincia a manifestare le proprie perplessità sulla necessità di vaccinare, scegliendo non di rado di non vaccinare i propri figli. Non è difficile intuire che, di conseguenza, i loro pazienti percepiscano l'incertezza di chi dovrebbe consigliarli e diventano estremamente critici e riluttanti riguardo la vaccinazione. Alcuni medici acconsentono a ridurre le dosi dei vaccini per preservare la relazione di fiducia con il paziente, non considerando il ben più grave allontanamento di questi dai programmi di prevenzione promossi a livello nazionale. Ciò genera disorientamento e mina la credibilità delle autorità sanitarie. Inoltre emerge che molti medici si sentano impreparati a consigliare in materia di vaccini, non riuscendo a spiegare in modo efficace i rischi e i benefici legati ad ognuno di essi [Paterson P, 2016]. Tramonta così progressivamente il modello paternalistico, che prevedeva una delega totale al medico detentore del sapere, e si fa strada la convinzione che nessuna fonte di conoscenza sia certa e incontaminata da interessi di varia natura [<http://www.epicentro.iss.it>].

L'adesione al programma vaccinale dovrebbe fondarsi sulla consapevolezza dei vantaggi e degli svantaggi attraverso la costruzione di un rapporto di fiducia con il medico. Quest'ultimo dovrebbe informare i pazienti sui benefici ottenuti con le vaccinazioni, illustrando la riduzione drastica o

addirittura la scomparsa di alcune malattie infettive contagiose gravi, ma anche ricordare i rischi connessi al loro utilizzo. Per una corretta e completa valutazione dei rischi, bisognerebbe spiegare al paziente, distinguendo appropriatamente, sia ciò che è stato provato da ricerche scientifiche sia correlazioni ancora non accertate, al fine di rafforzare la fiducia attraverso l'onestà e la chiarezza.

La scienza come nemico

Viviamo di scienza, ma nessuno sa bene cosa sia e come funzioni. Siccome non è perfetta, non è una formula matematica ed è il frutto della continua ricerca di una verità sempre confutabile, viene ritenuta inaffidabile dai molti non addetti ai lavori. Convinti di non poter trovare aiuto nel mondo scientifico, molti tentano di darsi da soli delle risposte sostituendosi ai propri medici, ai ricercatori, alla scienza. Si comincia a parlare così di intelligenza collettiva quando tutti diventano autori e contribuiscono a costruire il sapere [<http://www.vaccinarsi.org>].

Ciò che emerge è la mancanza di una vera e propria educazione alla scienza. Come accade per tutto ciò che non si conosce o di cui non si comprendono a pieno i benefici, si tende a guardare la scienza con diffidenza e sospetto, sottolineandone solo le lacune o le criticità percepite. La scienza non riesce quindi a ricordare l'importanza della sua missione sociale. Risulta sopraffatta dalla politica della post-verità per cui i fatti oggettivi sono meno influenti nel formare l'opinione pubblica, rispetto alle emozioni e alle credenze personali, e alla ripetuta affermazione degli stessi argomenti di discussione [Higgins K, 2016]. La scienza perde così la sua funzione di garante di una verità, sebbene confutabile, dimostrata però con rigore scientifico.

Il diritto di dire no

La suddivisione delle vaccinazioni in obbligatorie e raccomandate sembra generare l'errata percezione che quelle obbligatorie siano importanti e sicure mentre su quelle raccomandate è legittimo nutrire dubbi concernenti la sicurezza e la rilevanza. L'adesione al piano di prevenzione vaccinale obbligatorio risulta ancora decisamente alta, non tanto per la preoccupazione di un'eventuale sanzione, quanto per una maggiore presa di posizione da parte delle autorità. Ciò può essere recepito positivamente da chi preferisce non prendere da solo una decisione delicata su temi che conosce poco e ha bisogno di affidarsi ad organi competenti.

Ma si può obbligare qualcuno a vaccinarsi?

L'articolo 32, comma II della nostra Costituzione recita:

“La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.”

Dai punti che riportiamo in grassetto si evince il nodo centrale di discussione tra chi spinge verso l'obbligatorietà della vaccinazione in nome di un bene collettivo, e chi sostiene fortemente la libertà di scelta individuale.

Da una valutazione complessiva delle esigenze di tutela della salute dei cittadini sono derivate le normative riguardanti le vaccinazioni obbligatorie [Benciolini P e Raimondo A, 2001] che, nonostante le continue revisioni, non hanno chiarito le conseguenze della mancata adesione al programma di vaccinazione, contribuendo così ad alimentare dubbi e confuse interpretazioni in materia. L'attuale obbligo vaccinale infatti sembra puramente virtuale.

Inoltre è bene considerare che talvolta imporre qualcosa mantenendo un atteggiamento di chiusura verso la popolazione e soprattutto senza un'adeguata informazione, può rivelarsi controproducente e difficilmente lascia spazio ad una consapevole adesione.

Negli ultimi anni il rifiuto dei genitori a lasciar vaccinare i propri figli si è fatto sempre più frequente e in alcune aree, soprattutto nel Nord-Est dell'Italia, esso ha assunto le caratteristiche di un vero e proprio fenomeno di gruppo [Benciolini P e Raimondo A, 2001]. Sono nate così delle organizzazioni, associazioni e movimenti contro l'obbligatorietà delle vaccinazioni che rivendicano il diritto alla libera scelta. A supporto della loro tesi, forniscono prove dei danni legati ai vaccini, documentate sentenze della magistratura, articoli scientifici che vengono spesso interpretati e commentati senza il giusto background scientifico e dunque in modo distorto [http://www.mednat.org/vaccini/vaccinazioni_bioetica_aspetti_medico_legali.pdf].

La questione sul diritto a non vaccinarsi resta tuttavia ancora aperta e necessita di un maggiore dialogo tra le diverse posizioni e soprattutto di una corretta informazione da parte delle autorità sanitarie in merito alla necessità di vaccinarsi. Ciò potrebbe contribuire ad instaurare un rapporto di fiducia e promuovere l'adesione consapevole ai programmi vaccinali.

Riportiamo a tal proposito un concetto che ci sembra esplicativo:

“La persuasione è sì un'arma più forte della legge, ma essa si rivela tanto più difficoltosa, quanto più rara diventa una malattia, proprio grazie alla vaccinazione” [Senault R, 1991].

8.5. Le conseguenze della mancata vaccinazione

Come abbiamo appena avuto modo di vedere sono molteplici le cause che spingono le persone a non vaccinarsi ed in particolare i genitori a non vaccinare i propri figli. Abbiamo descritto come sia venuta meno la percezione della minaccia rappresentata dalla malattia e di conseguenza, anche la comprensione della necessità dell'intervento vaccinale stesso. Tutto ciò in particolare a seguito della sottovalutazione del rischio attuale di contrarre patologie infettive prevenibili con la vaccinazione e della sopravvalutazione degli effetti collaterali associati ai vaccini. Si tende a dimenticare del fatto che i vaccini permettano di prevenire tantissime malattie e di conseguenza le complicanze ad esse correlate.

Si ritiene spesso che sia meglio contrarre la malattia ed essere immunizzati da essa piuttosto che dal vaccino. Ma è realmente così? La risposta la possiamo ritrovare su Epicentro, il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica:

“I vaccini interagiscono con il sistema immunitario in modo da produrre una risposta immune simile a quella evocate dalle infezioni naturali, ma non determinano la malattia né espongono le persone al rischio di potenziali complicazioni. D'altra parte il prezzo pagato per acquisire l'immunità attraverso l'infezione naturale può consistere in ritardo mentale nel caso dell'infezione da Haemophilus influenzae di tipo b, in difetti congeniti per quanto riguarda la rosolia, in cancro del fegato per il virus dell'epatite B, nel decesso nel caso del morbillo.”

Secondo la Repubblica Italiana la tutela della salute è un diritto fondamentale dell'individuo e rappresenta un interesse della collettività. In questo concetto si concretizza l'importanza della vaccinazione, in quanto permette sia la protezione del singolo che della comunità attraverso il cosiddetto “effetto gregge”, portando ad una riduzione della circolazione del patogeno e della probabilità che un individuo suscettibile ne entri in contatto.

Come è già successo numerose volte nel corso della storia e come sta succedendo in questi ultimi anni, sempre più persone stanno perdendo di vista la necessità della cooperazione per garantire il successo dei programmi vaccinali e per allontanare dalla quotidianità quelle malattie che già più volte si pensava fossero ormai un ricordo lontano.

Ora ci addentreremo nelle conseguenze che questa mancanza di fiducia nella vaccinazione comporta; inizialmente ci concentreremo sulle implicazioni mediche sul singolo soggetto, per poi

approfondire la responsabilità individuale della vaccinazione, le conseguenze della globalizzazione e dei flussi migratori e infine il ruolo sociale della copertura vaccinale.

- **Rapporto rischio-beneficio**

Le ragioni che stanno portando le persone a tenere in sempre minor conto le conseguenze delle malattie le abbiamo già trattate ampiamente, ma quali sono le conseguenze sul singolo individuo? Si è perso di vista il fatto che la probabilità che la salute venga gravemente compromessa da una malattia, prevenibile con la vaccinazione, sia più alta dalla vaccinazione stessa. Per esempio, la poliomielite può determinare una paralisi, il morbillo può causare encefalite o cecità e soprattutto molte malattie prevenibili con i vaccini possono essere fatali. Ovviamente il rapporto rischio-beneficio di un vaccino deve essere totalmente a favore del secondo, in questo modo i rischi associati alla vaccinazione possono essere ritenuti accettabili al fine di preservare la popolazione dal pericolo della malattia. Per avere una visione più chiara e concreta di questi pericoli, nella tabella seguente sono messi a confronto i rischi derivati dalla malattia e dalla vaccinazione associata.

Rischi relativi alla malattia	Rischi relativi alla vaccinazione
<p>Morbillo</p> <p>Polmonite: 1/20 Encefalite:1/2000 Morte: 1/3000</p> <p>Parotite</p> <p>Encefalite: 1/300</p> <p>Rosolia</p> <p>Rosolia congenita: 1/4 se contratta ad inizio gravidanza</p>	<p>Vaccino MPR</p> <p>Encefalite o reazione allergica severa: 1/1.000.000</p>
<p>Difterite</p> <p>Morte: 1/20</p> <p>Tetano</p>	<p>Vaccino DTP</p> <p>Pianto inconsolabile poi completo recupero: 1/100 Convulsioni o shock poi completo recupero: 1/1.750 Encefalopatia acuta: 0-10,5/1.000.000</p>

<p>Morte: 3/100</p> <p>Pertosse</p> <p>Polmonite: 1/8</p> <p>Encefalite: 1/20</p> <p>Morte: 1/20</p>	<p>Morte: non provata</p>
<p>Varicella</p> <p>Incidenza: 4.000/100.000</p> <p>Letalità: 4-9/100.000</p> <p>Ospedalizzazione: 1,3-4,5/100.000</p> <p><i>Complicanze neurologiche:</i></p> <p>0,4-10,1% dei pz ospedalizzati</p> <p>Polmonite 5-14% casi</p> <p>Sovrainfezioni cute: 36% dei pz ospedalizzati</p>	<p>Vaccino Varicella</p> <p>Soggetti sani di età compresa tra 12mesi e 12 anni (1 dose)</p> <p>Rash simil varicella: 3,8%</p> <p>Polmonite: <1%</p> <p>ConvulsioniFebbrili: <0,1%</p> <p>Reazioni allergiche gravi: < 0,01%</p>
<p>Meningococco</p> <p>Incidenza: 500.000 casi nel mondo</p> <p>1–3 casi /100 000</p> <p>Letalità: 10%</p> <p>Complicanze: 25% (amputazioni; perdite di tessuto cutaneo; anomalie neurologiche: emiplegia, ritardo mentale, epilessia, sordità neurologica; conseguenze psicologiche: disturbo post traumatico da stress, depressione, ansia)</p>	<p>Vaccino Meningococcico</p> <p>Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): capogiro.</p> <p>Molto raro ($< 1/10.000$): parestesia, reazioni anafilattiche</p>
<p>Poliomielite</p> <p>Incidenza annuale: prima dell'introduzione del vaccino 11.4 casi/100.000, dopo OPV (Polio Virus orale), 0.002 - 0.005 casi VAPP (paralisi associata al vaccino polio)/ 100.000.</p> <p>Nel 1999 è stata adottata una schedula solo IPV per eliminare i pochi casi di VAPP.</p> <p>Infezione asintomatica:95%</p>	<p>Vaccino Poliomielite</p> <p>Molto comune ($\geq 1/10$): Reazioni locali nel sito di iniezione (dolore, rossore, indurimento, edema)</p> <p>VAPP (paralisi associata al vaccino polio): 1/2.4 milioni dosi OPV, non possibile con IPV</p>

<p>Infezione paucisintomatica: (febbre, debolezza, cefalea, nausea, sindrome simil-influenzale, rigidità nucale/spinale, dolore agli arti, spesso risolvendosi completamente): 4-8%</p> <p>Paralisi permanente: 1%</p> <p>Mortalità: 5%-15% dei casi di poliomielite acuta paralitica</p>	
<p>Epatite B</p> <p>Incidenza: 1,29 (UE)–1,5 (USA)/100.000 persone</p> <p>Mortalità per epatite acuta: 2 %</p> <p>Cronicizzazione: >30% bambini, <5% adulti</p> <p>Complicanze post cronicizzazione: cirrosi epatica 25%, cancro epatico 5%</p>	<p>Vaccino Epatite B</p> <p>Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): linfadenopatia, artralgia, parestesia, orticaria, prurito e rash.</p> <p>Molto raro ($< 1/10.000$): >> Sorveglianza post-marketing: trombocitopenia, encefalite, encefalopatia, convulsioni, paralisi, neurite, neuropatia, ipoestesia, apnea in neonati molto prematuri (\leq alle 28 settimane di gestazione), eritema multiforme, edema angioneurotico, lichen planus, artrite, debolezza muscolare, meningite, vasculiti, ipotensione, anafilassi, reazioni allergiche incluse reazioni anafilattoidi e sindrome simil-malattie da siero.</p>

Tabella 3. Rischi delle malattie paragonate ai rischi delle vaccinazioni

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

- **In gravidanza**

Le infezioni si possono contrarre in ogni momento della vita ma quando questo succede durante la gravidanza l'infezione può essere trasmessa al bambino causando danni permanenti anche gravi. Per tale motivo ogni donna in età fertile dovrebbe conoscere e verificare il proprio stato immunitario prima di intraprendere una gravidanza. Un esempio calzante è la rosolia, classica malattia dell'infanzia, ma che se contratta nel primo trimestre può causare aborto spontaneo, malformazioni cardiache gravi, ritardo nello sviluppo, sordità e perfino decesso del neonato (sindrome della rosolia congenita). Così come la rosolia anche la varicella e il morbillo, se contratte durante la gravidanza o poco prima possono essere fatali. Nel caso che la varicella venga contratta da cinque giorni prima a due giorni dopo il parto la mortalità del neonato può arrivare fino al 30%.

Il morbillo se contratto nei primi mesi di gravidanza, può portare ad un lieve aumento del rischio di aborto spontaneo o di parto pretermine.

Ultimamente si parla tanto del vaccino anti-influenzale e della sua dubbia necessità in gravidanza. È un dato di fatto, supportato da evidenze scientifiche, che le donne in gravidanza sono più suscettibili e vulnerabili ai virus influenzali e l'evidenza di un eccesso di mortalità durante una pandemia influenzale sostiene l'utilità della vaccinazione. In un articolo pubblicato sulla rivista "Lancet" [<http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473309907702426.pdf>], è stata raccolta l'evidenza scientifica sui rischi e i benefici associati alla vaccinazione anti-influenzale durante la gravidanza. Nonostante ad oggi non siano stati riscontrati effetti collaterali significativi per le donne e i neonati, i dati sono ancora insufficienti e limitati per avere una visione chiara ed esaustiva del rapporto rischio-beneficio associato a questi vaccini. Per tale motivo in molti paesi il vaccino anti-influenzale è solo fortemente consigliato in caso di una pandemia.

- ***Su chi non può vaccinarsi***

Abbiamo già ampiamente parlato di immunità di gregge come forma di protezione indiretta per quegli individui non protetti e che non hanno sviluppato l'immunità per una determinata malattia. Tra questi soggetti non vi sono soltanto le persone che scelgono di non vaccinarsi ma anche chi non può per diverse ragioni. Persone affette da malattie ematologiche (leucemie, linfomi), immunodeficienze acquisite di origine virale (infezione da HIV), o i pazienti che sono sottoposti a trattamenti con cortisonici (asma, malattie autoimmuni ecc.), chemioterapici (neoplasie) o terapie immunodepressive (trapiantati) possono non avere una risposta immunitaria valida alla somministrazione di vaccini. Vi sono poi altri soggetti che non possono ricevere la vaccinazione perché troppo piccoli (per esempio la vaccinazione contro il morbillo è indicata solo a partire dai 12 mesi di età) o perché presentano controindicazioni (reazioni allergiche gravi dopo la somministrazione di una precedente dose o reazioni allergiche gravi a un componente del vaccino), o che non rispondono alla vaccinazione stessa.

La scelta di non vaccinare una persona, che potenzialmente può ricevere la vaccinazione, avrà come conseguenza l'aumento della probabilità che una persona suscettibile entri in contatto con un agente infettivo. In questa prospettiva, l'immunità di gregge gioca un ruolo essenziale poiché può migliorare il livello di salute di un'intera popolazione.

- **Conseguenze della moderna globalizzazione**

Si pensa che patologie scomparse nei paesi industrializzati, sebbene presenti nei paesi ancora sottosviluppati, non possano più ritornare. Si dimentica a volte che ormai aree anche molto remote, dove gli agenti infettivi continuano a circolare, possono essere raggiunte facilmente con i voli aerei, e spesso non tutti sono informati sui rischi per la salute connessi al viaggio. Sono molte, infatti, le ragioni, tra cui lavoro, vacanze e anche missioni umanitarie, che spingono ogni anno sempre più persone a intraprendere un viaggio.

Come è stato descritto in precedenza la diminuzione della copertura vaccinale è accompagnata dal ritorno della malattia, in particolar modo di quelle malattie altamente contagiose, dove la percentuale di persone vaccinate deve essere molto elevata per contrastare sensibilmente la ricomparsa della malattia. Di conseguenza le vaccinazioni possono essere interrotte solo quando il patogeno è stato eradicato. Nel corso degli ultimi anni sono diversi i paesi che hanno assistito ad un ritorno di alcune malattie. Ad esempio in Olanda vi è stata nel 1991 una epidemia di poliomielite, in Russia sempre negli anni '90 una epidemia di difterite. Dal 2005 in poi si sono verificati focolai di morbillo in popolazioni non vaccinate in Francia, Germania, Italia, Austria e molti altri paesi. Un caso evidente ed esplicativo è dato dal Tagikistan, stato membro dell'OMS, considerato area *polio free* e dove l'ultimo caso risaliva al 1997. Nonostante il paese riportasse nel 2008 una copertura vaccinale dell'87%, nel 2010 è scoppiata una epidemia da virus della poliomielite selvaggio (Wpv1) nella parte sud-occidentale del Paese, al confine con l'Afghanistan, dove il virus è ancora presente [Comunicazione dell'Ufficio per la Regione europea dell'Oms in data 19/5/2010].

- **Sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale**

La vaccinazione non solo tutela la salute ma contribuisce anche alla sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale in quanto ha un profondo impatto sulla spesa pubblica. Grazie alla prevenzione della malattia ad opera dei vaccini è possibile ridurre la spesa per la cura della malattia stessa, ridurre le ospedalizzazioni e i ricoveri per le complicanze e soprattutto il ritorno delle epidemie. Bisogna menzionare anche i costi sanitari aggiuntivi e i mancati guadagni dovuti a giorni perduti a scuola o sul lavoro. Si stima che vaccinando tutti i cittadini tra i 50 e i 64 anni contro l'influenza, con un investimento massimo di 76 milioni di euro, si otterrebbe un risparmio per il SSN pari a 746 milioni di euro, con un rapporto costo/beneficio di 1 a 10 [Università La Sapienza – CEIS Tor Vergata].

Inoltre, un euro speso per la vaccinazione può equivalere a 24 euro [J. Ehreth., 2003] per curare chi si ammala rendendo non necessari interventi chirurgici, accorciando i tempi di ospedalizzazione o evitando il ricovero ospedaliero (un giorno in ospedale costa oltre 1.000 euro, pari a 4 anni di assistenza farmaceutica pro capite), rallentando la degenerazione o attenuando la sintomatologia di alcune malattie tipiche dell'invecchiamento o riducendo il rischio di malattie invalidanti.

- **Attualità**

La conseguenza del calo di vaccinazioni degli ultimi anni è diventata tangibile anche in Italia. Malattie che si pensava fossero ormai scomparse dalla penisola sono invece ritornate accompagnate da stupore e incredulità. Il presidente dell'Istituto Superiore di Sanità Walter Ricciardi, in occasione del 72° congresso di pediatria a Firenze ha reso pubblico il primo caso di difterite in Italia dopo 25 anni che ha causato la morte di un bambino nel 1991.

Anche in Belgio nel giugno del 2015 è stata segnalata la morte per difterite di un bambino non vaccinato, seguito nel marzo scorso da un altro caso in un bambino di 3 anni.

Sempre lo scorso anno, in Spagna è deceduto un bambino di 6 anni, il primo caso dall'ultimo registrato nel 1986. Dati sconcertanti se si considera che la popolazione non è più abituata a sentir parlare di questa malattia e in molti non conoscono la conseguenza di questa infezione.

In Toscana si è registrato un ampio numero di casi negli ultimi due anni. Dall'inizio del 2015 ad oggi, sono stati notificati 57 casi di meningite da meningococco C (31 nel 2015, 26 nel 2016), responsabili di 12 decessi (6 nel 2015, 6 nel 2016). Per contrastare il diffondersi dell'infezione, la Regione ha recentemente prolungato la campagna straordinaria di vaccinazione fino al 31 marzo 2017 [<http://www.epicentro.iss.it/problemi/meningiti/aggiornamenti.asp>].

Milano è stata recentemente colpita da due casi di meningite da meningococco C, a distanza di alcuni mesi l'uno dall'altro, due studentesse dello stesso laboratorio del Dipartimento di Chimica dell'Università degli Studi di Milano. Nei giorni scorsi, l'Istituto di Igiene pubblica di Milano ha annunciato un piano di vaccinazione di 140 studenti della facoltà, a cui seguiranno altre vaccinazioni, per ampliare il numero di soggetti protetti.

Il cambiamento di percezione sulla vaccinazione degli ultimi anni ha portato alcune regioni a reagire. A tutela della sanità pubblica, la regione Emilia-Romagna ha approvato una legge che restringe l'accesso ai servizi educativi per l'infanzia (0-3 anni) ai soli bambini vaccinati; all'interno

di un contesto sensibile come questo, in questo modo è possibile salvaguardare anche la salute degli altri iscritti all'asilo grazie all'immunità di gregge. Il provvedimento è incluso nel progetto di legge della giunta regionale sulla riforma dei servizi dagli 0-3 anni ed è stato approvato lo scorso 22 novembre dall'assemblea legislativa. La norma introduce quindi come requisito d'accesso ai servizi "l'aver assolto gli obblighi vaccinali prescritti dalla normativa vigente", con l'obiettivo di riportare la copertura vaccinale al di sopra della soglia di sicurezza, per garantire la protezione dell'intera popolazione.

9. Conclusione

Alla luce di tutto ciò che è stato analizzato si evince una profonda contraddizione nel mondo. Una piccola parte di esso, quella in cui viviamo e che reputiamo "culturalmente più evoluta", mette in dubbio il potere salvavita delle vaccinazioni, considerandole non strettamente necessarie e talvolta anche dannose per la salute; la rimanente e più popolosa parte del mondo invece, silenziosamente richiede a gran voce un intervento vaccinale su larga scala per stroncare il numero impressionante di vittime che le malattie infettive mietono ogni giorno.

Il cambiamento di percezione nei confronti dei vaccini che abbiamo riscontrato, ha innumerevoli cause che non riescono ad essere contrastate.

È impossibile affermare che un vaccino sia assolutamente privo di rischi, come un qualsiasi altro trattamento terapeutico d'altronde, in quanto impossibile valutarne gli effetti sul singolo individuo.

Studi per migliorare il profilo di sicurezza dei vaccini, in ogni caso già estremamente alto, e per sviluppare nuove tecniche di immunizzazione sono in corso per cercare di abbassare ulteriormente i rischi legati alla loro somministrazione.

Quello che è emerso dalla nostra ricerca è una forte esigenza di informazioni chiare e facili da capire, ma, nonostante siano state realizzate innumerevoli campagne pro-vaccinali e siti informativi gestiti e promossi dalle autorità nazionali ed europee, questi non hanno sortito l'effetto sperato, come dimostra il preoccupante calo della copertura vaccinale negli ultimi anni per le principali malattie infettive. Il vero problema è la forte disinformazione alimentata da notizie scientificamente infondate, che mirano alla sensibilità del singolo riportando esempi di bambini colpiti da gravissimi eventi avversi a seguito della vaccinazione.

Una soluzione al problema è una priorità assoluta sia per il benessere del singolo, sia per la salute della collettività. Ma non sarà facile.

Si teme che la presa di coscienza sull'utilità dei vaccini possa giungere solo a seguito della ricomparsa di epidemie, che tanto il genere umano ha faticato a lasciarsi alle spalle, appena il secolo scorso.

10. Bibliografia

1. Abbas A.K, Lichtman A.H, Pillai S, *Immunologia cellulare e molecolare*, Edra. **2015**
2. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walters P (**2002**). *Molecular Biology of the Cell* (Fourth ed.). New York and London: Garland Science. ISBN 978-0-8153-3218-3
3. Asaria P, MacMahon E. *Measles in the United Kingdom: can we eradicate it by 2010?* *BMJ* **2006**; 333: 890-5 doi: 10.1136/bmj.38989.445845.7C pmid: 17068034.
4. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S (eds.), *Smallpox, in Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* (The Pink Book), 9^a, Washington DC, Public Health Foundation, **2005**, pp. 281–306
5. Awate S, Babiuk LA, Mutwiri G *Mechanisms of Action of Adjuvants*. *Front Immunol.* **2013**; 4: 114
6. Baker JP.: *The pertussis vaccine controversy in Great Britain, 1974-1986*. *Vaccine.* **2003** Sep 8;21(25-26):4003-10.
7. Baroukh M. Assael, *Il favoloso innesto: storia sociale della vaccinazione*, Roma-Bari, Gius. Laterza & Figli Spa, **1995**, p. 31.
8. Batson A, *The Problems And Promise Of Vaccine Markets In Developing Countries*, *Health Affairs*, **2005**, Vol25:3.
9. Behbehani AM, *The smallpox story: life and death of an old disease*, in *Microbiol Rev*, vol. 47, n° 4, 1° dicembre **1983**, pp. 455–509, PMC 281588, PMID 6319980
10. Benciolini P, Raimondo A. *Aspetti medico-legali*. In Bartolozzi G, Rappuoli R, “I Vaccini”, UTET, Torino, **2001**, pp. 48-58
11. Benquet N, Domingo P. *Smallpox: the triumph over the most terrible of the ministers of death*. *Ann Intern Med* **1997**;127(8 Pt 1):635-642
12. Berezin M, Eads A. *Risk is for the rich? Childhood vaccination resistance and a Culture of Health*. *Soc Sci Med.* **2016** Sep;165:233-45.
13. Black R.E, Cousens S, Johnson H.L, Lawn J.E, Rudan I, Bassani D.G, Jha P, Campbell H, Walker C.F, Cibulskis R et al. *Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: A systematic analysis*. *Lancet* **2010**, 375, 1969–1987]
14. Black S, Rappuoli R. *A crisis of public confidence in vaccines*. *Sci Transl Med.* **2010**;2(61)
15. Böhm R, Betsch C, Korn L, and Holtmann C. *Exploring and Promoting Prosocial Vaccination: A Cross-Cultural Experiment on Vaccination of Health Care Personnel*. *BioMed Research International*, Volume **2016**, Article ID 6870984, 9 pages.

16. Borghi L, *Umori. Il fattore umano nella storia delle discipline biomediche*, Roma, Società Editrice Universo, **2013**, p. 83
17. Brichard VG, Lejeune D (**2007**) *GSK's antigen-specific cancer immunotherapy programme: pilot results leading to Phase III clinical development*. *Vaccine* 25: Suppl 2B61–71
18. Brown, K.F., Kroll, J.S., Hudson, M.J. et al., **2010**. *Factors underlying parental decisions about combination childhood vaccinations including MMR: a systematic review*. *Vaccine* 28 (26), 4235–4248
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation*. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4843a5.htm> (accessed on 14 April **2015**).
20. Di Pasquale A, Bonanni P, Garçon C, Stanberry L.R. et al. *Vaccine safety evaluation: Practical aspects in assessing benefits and risks*. *Vaccine*. **2016**
21. Di Pasquale A, Preiss S, Tavares Da Silva F and Garçon N. *Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond*. *Vaccines* 2015, 3, 320-343
22. Didierlaurent A, Morel S, Lockman L, Giannini S, Bisteau M, Carlsen H, Kielland A, Vosters O, Schiavetti F, Vanderheyde N, Larocque D, Van Mechelen M, Garçon N. *AS04, An Aluminium Salt- and TLR4 Agonist-Based Adjuvant System, Induces a Transient Localized Innate Immune Response Leading to Enhanced Adaptive Immunity*, *Journal of Immunology*. 183: pp6,186-6,197. **2009**
23. Doherty M, Buchy P, Standaert B, Giaquinto C, Prado- Cohrs D. *Vaccine impact: Benefits for human health*. *Vaccine* **2016**, article in press
24. Dubé E, Gagnon D, MacDonald N.E, the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. *Strategies intended to address vaccine hesitancy: Review of published reviews*. *Vaccine* 33 (**2015**) 4191–4203
25. Dubochet J, Adrian M, Richter K, Garces J, Wittek R, *Structure of intracellular mature vaccinia virus observed by cryoelectron microscopy*, in *J. Virol.*, vol. 68, n° 3, **1994**, pp. 1935–41
26. Ehreth J. “The value of vaccination, a global perspective”, *Vaccines*, 21 – **2003**.
27. European Medicines Agency. Assessment report. Pandemrix. EMA/691037/2013; EMA: London, UK, **2013**
28. European Medicines Agency. *Questions and answers on the suspension of Hexavac*. Doc. Ref. EMEA/304888/2005; EMA: London, UK, **2005**.

29. FE A, *How the research-based industry approaches vaccine development and establishes priorities*, *Developments in biologicals International Association for Biologicals*, **2002**, 110:25-9.
30. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezak Z, Landbyi ID. *Smallpox and its eradication*. Geneva: WHO **1988**:211-257
31. Flehmig B et al, *Immunogenicity of a Killed Hepatitis A Vaccine In Seronegative Volunteers*, *Lancet* 333: pp1,039-1,041, **1989**
32. Gangarosa EJ1, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E, Chen RT.: *Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story*. *Lancet*. **1998** Jan 31;351(9099):356-61.
33. Garçon N et al, *GlaxoSmithKline Adjuvant Systems In Vaccines: Concepts, Achievements and Perspectives, Expert Review of Vaccines*.6: pp723-739, **2007**
34. Gasparini L. *Multidisciplinarietà in Medicina. Metodologia, Scienze biomediche, Posizione dell'omeopatia in ambito scientifico*. Edizioni Salus Infirmorum, Padova, 2011
35. Harwood, Naomi E.; Batista, Facundo D. (**2010-01-01**). *Early Events in B Cell Activation*. *Annual Review of Immunology*. 28 (1): 185–210
36. Heidi J. Larson, Alexandre de Figueiredo, Zhao Xiaohong, BSc d, William S. Schulz, Pierre Verger, Iain G. Johnston, Alex R. Cook, Nick S. Jones. *The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey*. *EBioMedicine* 12 (**2016**) 295–301
37. Higgins K. Post-truth: a guide for the perplexed. *World view, Nature* vol 540, 9. **2016**
38. Hobson D.: *The National Wealth*. London: Harper Collins, **1999**. P. 1186
39. Hopkins Dr. *Princes and Peasants: Smallpox in History*. Chicago: University of Chicago Press, **1983**
40. Ibelgaufits H. *Cytokines in Cytokines & Cells Online Pathfinder Encyclopedia* Version 31.4. Spring/Summer **2013** Edition
41. *International Journal of Infections Disease / Volume 3, Number 1, July-September 1998*
42. J.N.Hays, *Epidemics and pandemics: their impacts on human history*, ABC-CLIO, **2005**, p.151, (ISBN 1-85109-658-2)
43. Jarrett C, Wilson R, O'Leary M, Eckersberger E, J. Larson H, the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. *Strategies for addressing vaccine hesitancy – A systematic review*. *Vaccine* 33 (**2015**) 4180–4190

44. Jones N. *Link between vaccine and autism “entirely flawed”*. Nature Published online 23 February **2004** doi:10.1038/news040223-1
45. Kawai T and Akira S, *The Role Of Pattern Recognition Receptors in Innate Immunity: Update on Toll-like Receptors*, Nature Immunology 11(5): pp373-384, **2010**
46. Kennedy A, Lavail K, Nowak G, et al. *Confidence about vaccines in the United States: understanding parents' perceptions Health Affair*. 2011;30(6):1151-9
47. Kent S et al, *Vaccination with Attenuated Simian Immunodeficiency Virus by DNA Inoculation*, Journal of Virology 75(23): pp11,930-11,934, **2011**
48. Kester K.E, Cummings J.F, Ofori-Anyinam O, Ockenhouse C.F, Krzych U, Moris P, Schwenk R, Nielsen R.A, Debebe Z, Pinelis E et al. *Randomized, double-blind, phase 2a trial of falciparum malaria vaccines RTS,S/AS01B and RTS,S/AS02A in malaria-naive adults: Safety, efficacy, and immunologic associates of protection*. J. Infect. Dis. **2009**, 200, 337–346
49. Kong F, Wang W, Tao J, Wang L, Wang Q, et al. (**2005**) *A molecular-capsular-type prediction system for 90 Streptococcus pneumoniae serotypes using partial cpsA-cpsB sequencing and wzy- or wzx-specific PCR*. J Med Microbiol 54: 351–356
50. Kovaïou R.D, Herndler-Brandstetter D, Grubeck-Loebenstien B. *Age-related changes in immunity: Implications for vaccination in the elderly*. Expert Rev. Mol. Med. **2007**, 9, 1–17
51. Larson H.J, Jarrett C, Schulz W.J, Chaudhuri M, Zhou Y, Dube E, Schuster M, Noni E. MacDonald, Rose Wilson, the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. *Measuring vaccine hesitancy: The development of a survey tool*. Vaccine 33 (**2015**) 4165–4175
52. Larson H.J, De Figueredo A., Xiahong Z. et al. *The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey- EBioMedicine 12 (2016) 295-301*
53. Larson H.J. *Vaccine hesitancy and healthcare providers*. Vaccine **2016**, Article in press
54. Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, Dramé M, Clement F, Hons E, Devaster JM, Leroux-Roels G. *Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial*. Lancet. **2007** Aug 18;370(9587):580-9.
55. Leroux-Roels, G. *Unmet needs in modern vaccinology: Adjuvants to improve the immune response*. Vaccine **2010**, 28, C25–C36
56. Marconi P, Argnani R, Epstein A.L, Manservigi R. *HSV as a vector in vaccine development and gene therapy*. Adv. Exp. Med. Biol. **2009**, 655, 118–144

57. Marrack P, McKee A.S, Munks M.W. *Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium*. Nat. Rev. Immunol. **2009**, 9, 287–293
58. McAleer WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, Wampler DE, Miller WJ, Hilleman MR. *Human Hepatitis B Vaccine from Recombinant Yeast*, Nature 307: pp178-180, **1984**
59. Mihigo R.M, Okeibunor J.C, “Investing in life saving vaccines to guarantee life of future generations in Africa”, **2016** Vaccine.
60. Miller E, Vurdien J.E, White J.M. *The epidemiology of pertussis in England and Wales*. Commun. Dis. Rep. Rev. **1992**, 2, R152–R154
61. Milstien J, “Challenges and potential solutions to innovate vaccine development for developing countries”, *Procedia in Vaccinology*, **2009**: 183.188,
62. Morel S, Didierlaurent A, Bourguignon P, Delhay S, Baras B, Jacob V, Planty C, Elouahabi A, Harvengt P, Carlsen H, Kielland A, Chomez P, Garçon N, Van Mechelen M. *Adjuvant System AS03 containing α -tocopherol modulates innate immune response and leads to improved adaptive immunity*. *Vaccine*. **2011**; 29(13); 2461-2473
63. Murphy KM, Travers P and Walport M, *Janeway’s Immunobiology*, 7th Edition, Garland Science, **2007**
64. Murphy, Kenneth (**2012**). *Janeway's Immunobiology 8th Edition*. New York, NY: Garland Science
65. Nathalie Garçon et al. *Perspectives in Vaccinology*, Volume 1, Issue 1, August **2011**, Pages 89–113
66. Nutt, Stephen L.; Hodgkin, Philip D.; Tarlinton, David M.; Corcoran, Lynn M. (**2015-01-01**). *The generation of antibody-secreting plasma cells*. *Nature Reviews Immunology*. 15 (3): 160
67. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B. et al. *Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women*. *Lancet*. **2009** Jul 25;374(9686):301-14
68. Pang T, “Vaccination in developing countries: problems, challenges, and opportunities”, *GLOBAL PERSPECTIVES IN HEALTH - Vol. II*, **2009**.

69. Paterson P, Meurice F, Stanberry L.R, Glismann S, Rosenthal S.L, *Vaccine hesitancy and healthcare providers*. *Vaccine*. **2016** Dec 20;34(52):6700-6706
70. Pead PJ. *Benjamin Jesty: new light in the dawn of vaccination*. *Lancet* **2003**; 362: 2104-2109
71. Pichichero M.E, Deloria M.A, Rennels M.B, Anderson E.L, Edwards K.M, Decker M.D, Englund J.A, Steinhoff M.C, Deforest A, Meade B.D. *A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15- to 20-month-old children*. *Pediatrics* **1997**, 100, 772–788
72. Podda A (**2001**) *The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine*. *Vaccine*19(17–19):2673–2680
73. Poland GA., Jacobson RM. *The age-old struggle against the antivaccinationists*. *N Engl Med*. **2011** Jan 13;364(2):97-9.
74. Preiss S, Di Pasquale A, Mergaerts M. GlaxoSmithKline Biologics. *Accelerating Innovative Vaccines. Vaccine development*. *European Biopharmaceutical Review*.**2011**
75. Pride M, Seubert P, Grundman M, Hagen M, Eldridge J, et al. (**2008**) *Progress in the active immunotherapeutic approach to Alzheimer's disease: clinical investigations into AN1792-associated meningoencephalitis*. *Neurodegener Dis* 5: 194–196.
76. Riedel S.MD,PHD. *Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination*. *BUMC Proceedings* **2005**;18:21-25
77. Sato, Y.; Sato, H. *Development of acellular pertussis vaccines*. *Biol. J. Int. Assoc. Biol. Stand.* **1999**, 27, 61–69
78. Schwartz JL. *New media, old messages: themes in the history of vaccine hesitancy and refusal*. *Virtual Mentor* **2012**;14:50–5
79. Senault R. *Les pionniers de l'Union Internationale d'Education pour la Santé*. *Hygie* 10: 17-21, **1991**.
80. Serdobova I, Kieny MP, *Assembling a Global Vaccine Development Pipeline for Infectious Diseases in the Developing World*, *American Journal of Public Health*, **2006**, 96(9): 1554–1559.
81. Shen A, Fields R, *The future of routine immunization in the developing world: challenges and opportunities*, *Glob Health: Science and Practice*, **2014**, 2(4): 381–394.
82. Sheridan, S.L.; Ware, R.S.; Grimwood, K.; Lambert, S.B. *Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection*. *JAMA* **2012**, 308, 454–456

83. Siegrist AC. Vaccine immunology. In:Plotkin S, Orenstein WA, Offit PA (Eds.) Vaccines. Saunders **2008**
84. Spier RE. *Perception of risk of vaccine adverse events: a historical perspective.* Vaccine. **2001**;20 (Suppl 1):S78–84 , discussion S75-7. doi: 10.1016/S0264-410X(01)00306-1.
85. Starck RB. *Immunisation saves Washington’s army.*Surg Gynecol Obstet **1977**;144:425-431
86. Stearns RP.*Remarks upon the introduction of inoculation for smallpox in England.*Bull Hist Med **1950**;24:103-122
87. Stedman. Stedman’s Medical Dictionary, 28th-Cytokine- Pub.Wolters Kluwer Health, Lippincott, Williams & Wilkins.**2006**
88. Tafuri S, Martinelli D, Prato R, Germinario C. *From the struggle for freedom to the denial of evidence: history of the anti-vaccination movements in Europe.* Ann Ig **2011**;23(2):93-99.
89. Van Der Laan J.W, Sarah Gould, Jennifer Y. Tanir, ILSI HESI -Vaccines and Adjuvants Safety Project Committee- *Safety of vaccine adjuvants: Focus on autoimmunity.* Conference report. Vaccine 33- **2015**- 1507-1514
90. Verdier F, Burnett R, Michelet-Habchi C, Moretto P, Fievet-Groyne F, Sauzeat E. *Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the Cynomolgus monkey.* Vaccine **2005**, 23, 1359–1367.
91. WHO Global Vaccine Action Plan Monitoring, Evaluation & Accountability. Secretariat Annual Report **2016**
92. WHO National Immunization Coverage Scorecards Estimates For **2015**
93. WHO. Safety of squalene. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/adjuvants/squalene/un_2006/en/ (accessed on 23 October **2014**)
94. Willis NJ. *Edward Jenner and the eradication of smallpox.* Scott Med J **1997**;42:118-121
95. Wilson-Welder J.H,Torres M.P, Kipper M.J, Mallapragada S.K, Wannemuehler M.J, Narasimhan B. *Vaccine adjuvants: Current challenges and future approaches.* J. Pharm. Sci. **2009**, 98, 1278–1316
96. Zimmermann K.A, Live Science. Immune System: Diseases, Disorders & Function. March 11, **2016**

11. Allegato A

Percezione del vaccino nel 2016

Siamo studenti della ISTUD Business School e stiamo svolgendo un sondaggio sulla percezione della vaccinazione nel 2016 in Italia. Ai fini del nostro progetto di ricerca, chiediamo la sua cortese partecipazione al sondaggio. I dati raccolti rimarranno strettamente confidenziali e tutelati dal segreto statistico; pertanto, non possono essere comunicati o esternati se non in forma aggregata in modo che non se ne possa fare alcun riferimento individuale.

I risultati dell'indagine saranno resi pubblici in forma anonima, nel rispetto dei profili di riservatezza indicati dal Garante della privacy.

Informativa Privacy ai sensi dell'art. 13 del Decreto legislativo del 30 giugno 2003, n° 196 (Codice in materia di protezione dei dati personali).

***1. Trattamento dei dati secondo l'informativa Privacy ai sensi dell'art. 13 del Decreto legislativo del 30 giugno 2003, n° 196 (Codice in materia di protezione dei dati personali)**

- Acconsento
- Non acconsento

***2. Genere**

- Uomo
- Donna

***3. Età**

- <18
- 18-25
- 26-35
- 36-45
- 46-60
- >60

***4. Provenienza**

- Nord Italia
- Centro Italia

Sud e isole

Estero

***5. Istruzione**

Licenza elementare

Licenza media

Diploma

Laurea scientifica

Altre lauree

***6. Che cos'è un vaccino?**

Qualcosa che impedisce di ammalarsi

Un business delle case farmaceutiche

Qualcosa di cui si può fare a meno

Un pericolo per la salute

Non saprei

***7. Sei vaccinato?**

Sì, sia per quelli obbligatori che consigliati

Sì, solo per quelli obbligatori (Poliomielite, difterite, tetano ed epatite B)

No

Non mi ricordo

***8. Se dovessi fare un viaggio in un paese in cui c'è un rischio elevato di contrarre una determinata malattia, sceglieresti di vaccinarti?**

Sì

No

Non so

***9. Come ti sei informato sui vaccini?**

Medico, ASL, Operatori sanitari, specialisti

TV, giornali, riviste

- Amici, parenti, conoscenti
- Internet
- Conoscenza scolastica/Universitaria
- Non mi sono informato

***10. Credi che la fiducia nella vaccinazione sia cambiata?**

- Sì, credo ci sia una maggiore fiducia oggi
- Sì, credo ci sia un calo della vaccinazione oggi
- No, non credo sia cambiata

***11. Hai vaccinato/vaccineresti tuo figlio?**

- Sì, per quelli obbligatori e consigliati
- Sì, solo per quelli obbligatori
- No

***12. Se No perché?**

- Il mio medico me lo ha sconsigliato
- Amici, familiari, conoscenti mi hanno detto che sono dannosi e inefficaci
- Mi sono informato da solo su internet/blog sui rischi
- Provocano gravi effetti collaterali
- Io e/o i miei familiari abbiamo avuto esperienze negative legate alla vaccinazione

***13. Considerazioni personali sulla vaccinazione che vuoi aggiungere**