Bimbi immunodepressi e compagni di scuola non vaccinati. Quanto è grande il problema?

Alberto Donzelli,[1] Paolo Bellavite[2]

[1] *Consiglio direttivo e Comitato scientifico della Fondazione "Allineare Sanità e Salute"*
[2] *Dipartimento di medicina, Sezione di patologia generale, Università di Verona*

Corrispondenza: Alberto Donzelli; adonzelli1@libero.it

Intervento accettato per pubblicazione sulla rivista *Epidemiologia&Prevenzione*
(data di accettazione: 05.02.2019)

RIASSUNTO

Un argomento ricorrente nel dibattito sull'obbligo vaccinale, invocato da medici, politici e cittadini/genitori, è la necessità di tutelare il diritto dei bambini immunodepressi a frequentare nidi e scuola senza gravi rischi. Informazioni basate sui dati possono molto ridimensionare timori eccessivi e risposte emotive poco razionali.

Questo intervento presenta una serie di ragioni per ricollocare il problema della frequenza scolastica dei bambini immunodepressi in una prospettiva più equilibrata in termini sia di rischio assoluto, sia relativo rispetto ad altre comuni circostanze che comportano rischi comparativi ben maggiori rispetto alle malattie prevenibili da vaccino. L'intera comunità, i soggetti immunodepressi e chi li assiste vanno educati a fronteggiare ogni giorno, con misure e comportamenti in larga parte attuabili da persone motivate e informate in modo adeguato.

Anche i medici, a partire da quelli di sanità pubblica, sono chiamati alla responsabilità di informare in modo equilibrato e di educare ad attuare le tante azioni di efficacia provata in grado di proteggere la salute, anche dalle malattie infettive e dalle loro complicazioni, con un impegno proporzionato al potenziale delle misure già disponibili.

Parole chiave: immunodepressi, obbligo vaccinale, coperture vaccinali, effetto gregge, mortalità evitabile, fattori di rischio di mortalità

ABSTRACT

A recurrent topic in the debate on the mandatory immunisations, invoked by doctors, politicians and parents, is the need to protect the right of immunocompromised children to attend preschool and school without taking serious risks. Data and evidence-based information can greatly reduce excessive fears and unreasonable emotional reactions.

This paper presents many reasons for reassessing the issue of the school attendance of immunocompromised children in a more balanced perspective both in terms of absolute risk and of risk related to other common circumstances involving greater comparative risks. The whole community, the immunocompromised subjects and their caregivers must be educated to face these circumstances every day, with measures and behaviors largely implementable by motivated and adequately informed people.

Even physicians, and even more public health doctors, are called to take responsibility for informing people in a balanced way, and for educating to implement the many evidence based actions that can protect health, including protection from infectious diseases and their complications, with a commitment consistent with the potential of the available measures.

Keywords: immunocompromised children, mandatory immunisations, vaccination coverages, herd effect, preventable mortality, mortality risk factors

INTRODUZIONE

Vari quotidiani hanno dato rilievo alle 300.000 firme depositate a Montecitorio su iniziativa dell'Associazione "Io Vaccino" per l'obbligo vaccinale, "in difesa dei bimbi immunodepressi" (circa tremila, secondo il pediatra On. Siani)[1] e del loro diritto a frequentare la scuola senza rischi.

L'argomento ha fatto presa su molti, è stato ripreso negli interventi di politici e medici, ma non ci risulta abbia ricevuto risposte pubbliche basate sui dati.

Questo intervento ha l'obiettivo di offrire al dibattito, a partire da un confronto tra sanitari, vari argomenti che aiutano ad adottare anche punti di vista più ampi e articolati rispetto al semplice dibattito "pro o contro" sull'obbligo vaccinale pediatrico. Per semplicità, seguiamo uno schema per punti, secondo un ordine logico anche se non necessariamente di importanza pratica.

1) I soggetti immunodepressi possono (anzi dovrebbero) ricevere vaccini non a microrganismi vivi. Dunque il problema non si pone per difterite, tetano, pertosse, polio, epatite B ed haemophilus influenzae di tipo b, nonché per vaccini non obbligatori come antimeningococchi, antipneumococchi, antinfluenzale... Il rischio per gli immunodepressi, relativamente alle malattie coperte da vaccino per cui la legge 119/2017 prevede obbligo vaccinale, si limita in sostanza a morbillo, parotite, rosolia e varicella (MPRV). Peraltro, linee guida evidence based per la vaccinazione di soggetti immunocompromessi[2] prevedono per candidati a trapianto di midollo l'immunizzazione preventiva (a distanza di almeno 4 settimane per MPVR), e per pazienti con cancro la possibile vaccinazione dopo tre mesi dalla fine della chemioterapia.

2) Per contestualizzare il problema, si ricorda che esistono centinaia di altri batteri e virus per cui non vi sono vaccini, e parte di questi può causare malattie non più lievi, quantomeno, di parotite, rosolia e varicella infantili.

3) Maestre/i bidelle/i e dirigenti scolastici in maggioranza non sono immunizzati contro MPRV. Molti di loro, avendo contratto le malattie naturali in genere da bambini, presentano un'immunità duratura. Altri, soprattutto in era vaccinale, possono non aver contratto la malattia per la minor circolazione dei virus, o avere un'immunità che è svanita dopo un certo numero di anni (v. ad esempio in proposito i successivi punti da 6 a 10), e oggi in maggioranza non si stanno certo rivaccinando, e la minoranza che lo fa non adotta in genere cadenze frequenti. I dati Epicentro-ISS mostrano che un discreto numero di adulti che hanno contratto il morbillo negli ultimi anni era vaccinata, almeno con una dose.

4) Medici e infermieri, compresi pediatri e infermieri pediatrici, sono in grande maggioranza nella situazione di cui al punto 3). Molti di conseguenza invocano l'estensione di immunizzazioni (MPRV? Tutte?) anche a sanitari e personale della scuola, ma una delle precondizioni dovrebbe essere la dimostrazione e quantificazione dell'efficacia di tali interventi, dato che ad oggi questa non è chiara neppure per il personale di assistenza in lungodegenze per anziani (v. p. 11). Dopo aver chiarito questo, dovrebbero essere superate anche valutazioni di sicurezza (non solo a breve termine), e comparative di costo-opportunità. In assenza di queste dimostrazioni (almeno di quella di efficacia di rilievo sul target) sembra discutibile una raccomandazione, a maggior ragione un obbligo. Valgono comunque misure di efficacia provata, come mascherine, guanti e il lavaggio delle mani.

5) Genitori, nonni, familiari, amici che frequentano la casa, baby sitter e badanti sono spesso nella situazione di cui al punto 3).

6) In particolare per il **morbillo** la situazione della Repubblica Ceca[3] mostra che, mentre la copertura è pressoché totale negli ultracinquantenni (che hanno contratto la malattia naturale, che conferisce protezioni più durature e, sino agli ultimi decenni, sono stati esposti ai rinforzi da circolazione del virus), nei 18-29enni il 15,5% è scoperto e un altro 3,4% ha protezione borderline, mentre *nei 30-39enni ben il 33% è del tutto scoperto*, per verosimile declino dell'immunità vaccinale, e un altro 5,4% ha protezione borderline. Dato che nella Repubblica Ceca i tassi di vaccinazione sono alti, non c'è motivo di pensare che l'Italia si trovi in una situazione molto diversa, ed è ragionevole aspettarsi che anche da noi un genitore su tre (di 30-39 anni) sia privo di protezione antimorbillo. I bambini immunodepressi, inoltre, sono esposti a contatti meno intimi ma comunque quotidiani con giovani adulti senza protezione antimorbillo su mezzi pubblici e in cinematografi, supermercati, ecc.,

oltre che nelle classi, dove il personale scolastico di età giovane adulta ha un' elevata probabilità di essere suscettibile al morbillo. Si consideri per altro che, a una distanza mediana di 16-17 anni da ⩾2 dosi di vaccino antimorbilloso, sono stati descritti casi di nuova manifestazione di morbillo in forma attenuata, e che alcuni di questi soggetti hanno documentazione di aver trasmesso l'infezione.[4]

7) Per la **difterite**, la cui vaccinazione obbligatoria è stata introdotta in Italia nel 1939, il discorso sarebbe simile al precedente:[5] in Italia quasi il 30% dei 41-50enni e circa il 34% dei soggetti dai 51 anni in poi era privo di anticorpi protettivi nel 1993-95, e la situazione era descritta in peggioramento; in Inghilterra e Galles il 70-75% risultava non protetto.

8) Per la **parotite** è probabile che il discorso sia almeno analogo, poiché la vaccinazione conferisce un'immunità meno prolungata di quella antirosolia e antimorbillo, e si è calcolato che l'Odds Ratio aggiustato (aOR) di perdita dell'immunità sia del 10% per ogni anno successivo alla seconda dose.6 Lo confermano ripetute epidemie in comunità di giovani altamente vaccinati: ad esempio i ~3.000 casi in Arkansas, in maggioranza di 5-17 anni, 92% dei quali avevano ricevuto ⩾2 iniezioni di vaccino.7 In una prospettiva strategica, ci sarebbe da chiedersi se la tutela nel tempo degli immunodepressi non sarebbe migliore in comunità dove la circolazione del virus della parotite (non incluso in programmi internazionali di eradicazione) e l'immunità naturale acquisita dalla quasi totalità della popolazione si manterrebbero senza dover ricorrere a continue/improbabili rivaccinazioni generalizzate ogni 5-10 anni.

9) Per la **varicella**, si deve ammettere che oggi è vaccinata solo una (grossa) minoranza della popolazione destinataria in base alla L. 119/2017. Inoltre, quando si usava una sola dose, "the annual rate of breakthrough varicella significantly increased with the time since vaccination, from 1.6 cases per 1000 persons-years within 1 year after vaccination to... 58.2 cases per 1000 persons-years at 9 years".[8] In seguito lo standard è divenuto somministrare una 2a dose, ma la persistenza della protezione aggiunta con il richiamo non è nota.[9] Anche in questo caso possono valere le considerazioni fatte alla fine del punto 8), senza contare i problemi intergenerazionali legati alla ben diversa gravità di una varicella contratta in età adulta/anziana e alla possibile anticipazione/maggior diffusione dell'herpes zoster in comunità ampiamente vaccinate contro la varicella.[10] Una recente revisione sistematica,[11] al di là delle conclusioni degli autori, sembra confermare aumenti progressivi di ricoveri per HZ (evidenti nella fascia 10-49 anni), in parallelo alla riduzione di quelli per varicella (tabella 1).

Tabella 1 - Metanalisi cambio incidenza ricoveri varicella ed herpes zoster dopo implementazione della vaccinazione antivaricella (casi ricoverati/100.000)[11]

Tempo da implementazione vaccinazione antivaricella	Cambio d'incidenza di **varicella** aggiustato per età	Cambio d'inciden-za di **herpes zoster** aggiustato per età	Cambio d'incidenza di herpes zoster **da 10 a 49 anni**
1 anno	- 0,91 (p=0,06)	+ 0,06 (p=0,84)	+ 0,25 (p=0,52)
2 anni	-1,20 (p=0,014)	+ 0,14 (p=0,61)	+ 0,54 (p=0,14)
3 anni	-1,48 (p=0,004)	+ 0,26 (p=0,38)	+ 0,82 (p=0,022)
4 anni	-1,77 (p=0,001)	+ 0,36 (p=0,26)	+ 1,11 (p=0,002)
5 anni	-2,04 (p=0,001)	+ 0,44 (p=0,22)	+ 1,40 (p=<0,001)
6 anni	-2,21 (p=0,001)	**+ 0,89** (p=0,05)	+ 1,69 (p=<0,001)
7 anni	-2,48 (p=0,001)	**+ 1,00** (p=0,052)	**+1,97** (p=<0,001)
8 anni	-2,74 (p=0,001)	**+ 1,11** (p=0,06)	**+ 2,26** (p=<0,001)

10) Quanto alla **pertosse**, il vaccino protegge dalla gravità della malattia, ma non consente l'effetto gregge, non evitando lo stato di portatore né la possibile trasmissione dell'infezione,[12] che potrebbe per paradosso verificarsi in modo più insidioso, poiché il vaccinato può essere asintomatico, o con sintomi atipici, e non suscita preoccupazioni/precauzioni nelle persone che avvicina, non è sottoposto a isolamento, e spesso neppure diagnosticato come portatore. Prova ne sia uno studio prospettico internazionale[13] che ha chiarito le fonti d'infezione in bambini <6 mesi: nel 55% dei casi genitori, nel 16% fratelli, 10% zii, 10% amici/cugini, 6% nonni, 2% baby-sitter. Anche in uno studio italiano in ospedali romani i genitori risultano la fonte di infezione nel 56% dei bimbi ricoverati[14].

11) Per l'**influenza**, nonostante la pressione della sanità e dei media per la rivaccinazione annuale, le coperture vaccinali nella popolazione generale dal 2010 hanno oscillato tra il 17,8 e il 13,6% (Istat, 2017), e le proporzioni di medici vaccinati non sembrano maggiori. Peraltro, nei trial randomizzati, alle cui prove sarebbe corretto attenersi prima di attivare interventi generalizzati di sanità pubblica, la vaccinazione dei sanitari ad oggi non ha confermato prove di efficacia sugli assistiti, neppure tra il personale delle lungodegenze per anziani[15, 16].

12) Gli immunodepressi esistevano anche prima della Legge 119/2017 (quando oltretutto le coperture vaccinali a 24 mesi per MPR e per V, rispettivamente ~85% e 30,7% nel 2015[17], erano ben al di sotto della mitica soglia del 95%, che è comunque scientificamente fondata solo per il morbillo, mentre per le altre tre malattie la soglia di protezione per effetto gregge è più bassa). Chi intende tutelare questi soggetti, per avere idea dell'entità del problema può far riferimento alle statistiche di mortalità per MPRV negli ultimi lustri, anche precedenti l'introduzione delle vaccinazioni generalizzate antimorbillo, antirosolia e antiparotite (tutte nel 1999), e antivaricella (dal 2003, ma solo in 8 regioni).[17] I dati Istat mostrano che già prima del 1999 la mortalità era minima. In particolare nei bambini da 0 a 14 anni (oltre 11 milioni nel 1985, scesi a 8,7 milioni nel 1992), nell'insieme di tutti i 14 anni antecedenti il 1999, i morti in totale sono stati 4 per parotite, 3 per rosolia, 25 per varicella (anche per questa si tratta di ~0,2 casi per milione di bambini). Non è scontato, inoltre, che i pochissimi decessi si siano verificati tutti in bimbi immunodepressi, né è certo che questi avessero contratto a scuola la malattia.

13) Sia pur raramente, sono descritti casi di trasmissione di infezioni a persone suscettibili da parte di soggetti vaccinati con virus vivi (M-P-R-V,[18] ma anche con vaccini antirotavirus...) nel periodo che fa seguito alla vaccinazione stessa. Dunque un immunodepresso non può ritenersi del tutto protetto dai suddetti virus neppure all'interno di una comunità di persone vaccinate, in particolare se vaccinate di recente.

14) Non sappiamo quante situazioni esistano in cui un bambino immunodepresso debba frequentare una classe dove vi siano più alunni non vaccinati. Ma certo nelle famiglie del bambino immunodepresso non sono affatto rare le situazioni in cui molti di coloro che gli stanno a stretto contatto per gran parte della settimana non sono vaccinati o hanno perso l'immunità anche nei confronti di MPRV. Non sembra però che questo problema sia molto avvertito, e forse è razionale che sia così, perché è l'*altro* problema a essere molto ingigantito, in modo ben poco razionale. Certo il problema di un compagno di scuola non vaccinato, che ha tanto focalizzato la pubblica attenzione, è assai piccolo, anche per gli immunodepressi, se si confronta con quelli:

- dei 10.760 morti da antibioticoresistenze annui in Italia[19], molti proprio fra soggetti immunodepressi, sostenuti da usi inappropriati di antibiotici (in Italia il 43% del campione ha detto di aver assunto antibiotici negli ultimi 12 mesi . di cui 43% per tosse/bronchite, 20% influenza, 21% febbre, 6% raffreddore) [20] Alla domanda "Per quale ragione ha preso gli ultimi?", le risposte sono state: 43% per tosse/bronchite, 20% influenza, 21% febbre, 6% raffreddore: tutte ragioni probabilmente inappropriate)
- o dei figli, immunodepressi e non, esposti al fumo passivo dei molti milioni di genitori fumatori in Italia (31,9% maschi e 24,1% donne dai 25 ai 44 anni, Doxa 2016), a maggior ragione considerando che il fumo è un noto fattore di rischio per malattie infettive (respiratorie e non) e per la gravità delle stesse

- o dei sedentari/sotto la soglia raccomandata di attività fisica, immunodepressi inclusi, per cui l'Istituto Superiore di Sanità ha stimato 88.200 morti evitabili/anno[21]
- o dei soggetti che non raggiungono il consumo-target di 20 g/die di frutta secca oleosa, con stima da revisione sistematica di circa 69.700 morti evitabili per l'Italia[22], tra cui la mortalità per malattie infettive sembra aumentare fino a 4 volte rispetto a chi ha un consumo ottimale[22]
- o di chi non raggiunge il consumo-target di 500 g/die di frutta+verdura, con stima da revisione sistematica di circa 35.400 morti evitabili per l'Italia[23]
- o di chi non raggiunge il consumo-target di almeno 90 g/die di cereali integrali, con stima da revisione sistematica di decine di migliaia di morti evitabili per l'Italia[24] (in questo caso 50 g/die di cereali integrali si associano a una riduzione del 20% della mortalità da malattie infettive,[24] ed è verosimile che le morti da infezioni colpiscano in misura relativamente maggiore gli immunodepressi)

(NB: le misure fin qui descritte possono offrire i benefici stimati a tutta la popolazione, ma è verosimile che li offrano in misura almeno proporzionale anche agli immunodepressi)

- o dei 3.378 morti e 246.750 feriti da incidenti stradali nel 2017 secondo l'Istat (molti potenzialmente evitabili), tra cui purtroppo anche parecchi bambini
- queste valutazioni comparative, importanti per informare la popolazione, e ancor più in sanità pubblica, per informare le decisioni allocative e programmare interventi efficaci e rilevanti, potrebbero proseguire, includendo ad es. i benefici delle misure di igiene e protezione personale già citate.

Conclusione

Il problema degli immunodepressi che frequentano la scuola in cui accede anche una minoranza di alunni non vaccinati va ridimensionato secondo razionalità. Se le precauzioni che è opportuno adottare per gli immunodepressi si focalizzano sulle sole malattie prevenibili da vaccini, che costituiscono solo una piccola parte dei rischi infettivi complessivi (v. punto 2), è probabile che si creino false sicurezze e aspettative. Ciò potrebbe risolversi, per paradosso, in aumento di esposizione a rischi infettivi per gli stessi bambini che si vorrebbero proteggere.

Da parte loro, i medici, a partire da quelli di sanità pubblica, possono disseminare informazioni basate sui dati, ed educare ad attuare le tante misure di efficacia provata in grado di proteggere la salute, anche dalle malattie infettive e dalla loro gravità, con un impegno che tenga conto del potenziale delle misure a disposizione.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Siani P. R&P 2018; 34:225-28.
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014 Feb;58(3):309-18.
3. Smetana J, Chlibek R, Hanovcova I et al. Decreasing Seroprevalence of Measles Antibodies after Vaccination ± Possible Gap in Measles Protection in Adults in the Czech Republic. PLoS ONE 2017; 12(1): e0170257.
4. Cherry JD, Zahn M. Clinical Characteristic of Measles in Previously Vaccinated and Unvaccinated Patients in California. Clin Infect Dis 2018; 67:1315-19.
5. Bergamini M, Comodo N, Gasparini R et al. Prevalence of diphtheria toxin antibodies in human sera from a cross-section of the Italian population. Vaccine 1999; 17:286-90.
6. S Vygen S, A Fischer A, Meurice L et al. Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013. Euro Surveill. 2016; 21(10):pii=30156.
7. Fields VS, Safi H, Waters C et al. Mumps in a highly vaccinated Marshallese community in Arkansas, USA: an outbreak report. Lancet Infect Dis 2019; Jan 8. pii: S1473-3099(18)30607-8. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30607-8.
8. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX et al. Loss of Vaccine-Induced Immunity to Varicella over Time. N Engl J Med 2007; 356:1121-29.

9. Goldman GS, King PG. Review of the United States universal varicella vaccination program: Herpes zoster incidence rates, cost-effectiveness, and vaccine efficacy based primarily on the Antelope Valley Varicella Active Surveillance Project data. Vaccine 2013; 31: 1680–94.
10. Donzelli A, Demicheli V. Vaccinazione antivaricella: argomenti scientifici per possibili strategie diverse dalle attuali. Epidemiol Prev 2018; 42 (1):65-70.
11. Harder T, Siedler A. Systematic review and meta-analysis of chickenpox vaccination and risk of herpes zoster: a quantitative view on the "exogenous boosting hypothesis". Clin Infect Dis, ciy1099, https://doi.org/10.1093/cid/ciy1099
12. Donzelli A, Bellavite P, Demicheli V. Epidemiologia della pertosse e strategie di prevenzione: problemi e prospettive. Epidemiol Prev 2019; in press.
13. Wendelboe AM, Elisabeth Njamkepo E, Bourillon A et al. Transmission of Bordetella pertussis to young infants. Pediatr Infect Dis J 2007; 26:293-99.
14. Fedele G, Carollo M, Palazzo R et al. Parents as source of pertussis transmission in hospitalized young infants. Infection 2017; 45:171-78.
15. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.: CD005187.
16. Donzelli A. Obbligo di vaccinazione per i sanitari? InfoFarma 2017; 4:21-22.
17. Pezzotti P, Bellino S, Prestinaci F et al. The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900-2015. Vaccine 2018; 36:1435-43.
17. Kulkarni PS, Jadhav S, Dhere RM. Horizontal transmission of live vaccines. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2013; 9:1,197.
19. Cassini A, Diaz Högberg L, Plachouras D et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis 2019; 19(1):56-66.
20. Special Eurobarometer 445. Antimicrobial Resistance. Report. June 2016.
21. De Mei B, Cadeddu C, Luzi P, Spinelli A. Movimento, sport e salute: l'importanza delle politiche di promozione dell'attività fisica e le ricadute sulla collettività. Rapporti Istisan 2018; 18/9.
22. Aune D, Keum N, Giovannucci E et al. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMC Med 2016; 14(1):207.
23. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality - a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Intern J Epidemiol 2017; 46(3):1029-56.
24. Aune D, Keum N, Giovannucci E et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMJ 2016; 353:i2716.