

# Superare il divario tra vaccinazioni obbligatorie e raccomandate: a che punto siamo?

MARTA CIOFI DEGLI ATTI, STEFANIA SALMASO, ALBERTO EUGENIO TOZZI

Reparto Malattie Infettive, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

*L'offerta attiva e gratuita dei vaccini raccomandati dà luogo, dove viene attuata, a coperture quasi sovrapponibili a quelle dei vaccini obbligatori. Le disomogeneità sul territorio nazionale sono espressione di un difetto programmatico delle Regioni, in parte superato, e di un difetto attuativo delle ASL, più difficile da superare. Superati questi ostacoli, il divario tra vaccinazioni obbligatorie e raccomandate cadrà da solo.*

## UN PASSO INDIETRO

In Italia alcune vaccinazioni per i bambini sono obbligatorie per legge (DT, OPV, HBV) mentre altre, pur essendo raccomandate, sono facoltative (MPR, pertosse, Hib, influenza per alcune categorie). Questa suddivisione ha creato storicamente una grande diversità nelle modalità di offerta dei vaccini e nella percezione della loro importanza sia da parte dei genitori che degli stessi medici. Rilevazioni del 1993 indicano che, mentre la quasi totalità delle vaccinazioni obbligatorie veniva effettuata gratuitamente presso strutture pubbliche (USL), la maggioranza (70%) delle vaccinazioni raccomandate veniva eseguita privatamente<sup>1</sup>. Nello stesso anno la percentuale di nuovi nati vaccinati contro difterite, tetano e polio era superiore al 90%, ma solo il 50% degli stessi bambini era stato immunizzato per pertosse e morbillo<sup>2</sup>. Da un'indagine ad hoc emergeva inoltre che la presenza di offerta gratuita da parte delle USL era direttamente correlata a elevate proporzioni di bambini vaccinati<sup>3</sup>. La mancata offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni non obbligatorie risultava quindi essere il fattore principale e quasi esclusivo della mancata vaccinazione.

La divisione tra vaccinazioni obbligatorie e facoltative non è una prerogativa italiana: delle quindici Nazioni che fanno parte dell'Unione Europea (UE), quattro, oltre all'Italia (Francia, Belgio, Portogallo e Grecia), prevedono l'obbligo per alcuni vaccini. La *Tabella I* mostra le coperture vaccinali riferite al

## IMPROVING VACCINE COVERAGE FOR NON-COMPULSORY VACCINES

(*Medico e Bambino* 18, 107-109, 1999)

### Key words

Immunization, Immunization schedule, Pertussis, Measles

### Summary

*In Italy, vaccinations for diphtheria, tetanus, poliomyelitis, and hepatitis B are compulsory by law for all newborns and are funded by the National Health System. The national vaccination coverage for each of these diseases is over 90%. By contrast, pertussis, measles and Hib vaccines are not compulsory and whether or not they are offered free-of-charge is left to the discretion of the individual regional health authorities. Until the mid-1990s, national pertussis and measles vaccination coverage was less than 60%. The fact that the National Health System did not directly provide these vaccines has been identified as one of the major causes of failure to vaccinate. In 1995, the Ministry of Health began to strongly advise the regional health authorities to actively offer non-compulsory vaccinations free-of-charge. Since then, 19 of the 21 regional health authorities have made efforts to ensure that pertussis and measles vaccinations are provided free-of-charge. Nevertheless, there exist great differences in vaccination schedules and strategies. For the 1996 birth cohort, pertussis vaccination coverage was 88%, yet coverage for measles has remained low (56%). To successfully control vaccine-preventable diseases, it is crucial to conduct coordinated efforts, including the routine active offering of vaccines free-of-charge and the monitoring of vaccination coverage in all birth cohorts.*

1993 per antipolio e antimorbillo in queste Nazioni dell'UE.

Come si vede, l'Italia era il Paese che riportava il maggiore divario tra coperture vaccinali raggiunte per le vaccinazioni obbligatorie e facoltative. Naturalmente alla mancata vaccinazione su larga scala corrisponde nel nostro Paese il mancato controllo delle malattie prevenibili. La *Tabella II*, ad esempio, mostra le coperture vaccinali contro il morbillo e il numero di persone decedute per questa malattia rispettivamente in Italia e nel Regno Unito negli anni 1983-1994.

Mentre nel Regno Unito sono state raggiunte coperture vaccinali tali da ridurre drasticamente il numero di decessi, che è passato da 37 nel biennio 83-85 a 1 nel biennio 92-94, in Italia la percentuale di vaccinati è così scarsa da non avere avuto praticamente alcun impatto sugli esiti della malattia. Ancora nel biennio 92-94 ventotto persone sono morte per il morbillo! Analogamente, negli stessi anni (1992-94) la copertura vaccinale contro la pertosse era del 50% circa, e sono stati riportati sette decessi per questa malattia.

È chiaro quindi che migliorare le coperture vaccinali per le vaccinazioni raccomandate rappresenta in Italia un obiettivo prioritario di Sanità Pubblica.

## QUALE STRADA PRENDERE

A partire dal 1994 sono state prese numerose iniziative per superare il divario tra vaccinazioni obbligatorie e facoltative, incrementando la copertura vaccinale di queste ultime. Il Piano Sanitario Nazionale del triennio 1994-1996 includeva tra gli interventi da compiere la generalizzazione delle vaccinazioni antimorbillo, rosolia, parotite e anti-pertosse<sup>4</sup>. Nel giugno '95, la circolare n.13 del Ministero della Sanità raccomandava alle Regioni di deliberare in favore dell'offerta gratuita dei vaccini antipertosse, morbillo, rosolia, parotite. Per il vaccino anti-Hib, all'offerta andava affiancata la promozione di studi per la valutazione di incidenza delle malattie invasive prevenibili<sup>5</sup>. Alla circolare del giugno '95 hanno fatto seguito varie iniziative volte a trovare soluzioni operative per migliorare la pratica vaccinale: nel dicembre '95 si è svolta a Milano una Conferenza Nazionale di Consenso, coordinata dall'Istituto "Mario Negri" (Milano) e dall'Istituto Superiore di Sanità (Roma). Il documento finale dell'incontro includeva la proposta di istituire una commissione che promuovesse un programma nazionale per migliorare la copertura vaccinale in età pediatrica e ne valutasse i risultati; veniva inoltre raccomandato un calendario vaccinale di base<sup>6</sup>. Successivamente, una commissione di studio interdisciplinare sulle vaccinazioni (Istituto Superiore di Sanità; Ministero della Sanità; Società Italiana d'Igiene; Società Italiana di Pediatria) ha propo-

	Antipolio (3 dosi entro i 12 mesi di vita)		Antimorbillo (1 dose entro i 24 mesi di vita)	
	Obbligatorietà	% vaccinati	Obbligatorietà	% vaccinati
Belgio	Si	94	No	70
Francia	Si	95	No	78
Grecia	Si	95	No	72
<b>Italia</b>	<b>Si</b>	<b>98</b>	<b>No</b>	<b>50</b>
Portogallo	Si	92	No	95

Fonte: EVM/EPI information system. Summary for the WHO European Region, 1996.

Tabella I

	REGNO UNITO		ITALIA	
	Decessi	Copertura	Decessi	Copertura
	Popolazione totale*: 57.924 M Nuovi nati*: 779.000		Popolazione totale*: 57.127 M Nuovi nati*: 558.000	
1983-85	37	64	34	9
1986-88	29	76	31	16
1989-91	4	87	10	45
1992-94	1	91	28	50

\*dati riferiti al 1993  
Fonte: Eurosurveillance Weekly, 2; 11, 1998.

Tabella II

sto anch'essa un calendario vaccinale nazionale<sup>7</sup>. Entrambi i calendari, che sono in gran parte sovrapponibili, sono riassunti in *Tabella III*.

Nel 1997, infine, è stata nominata una commissione nazionale per le vaccinazioni<sup>8</sup> e la legge finanziaria ha ribadito che le Regioni nell'ambito delle

proprie disponibilità finanziarie devono fornire gratuitamente i vaccini non obbligatori, sottolineando che di tale norma possono usufruire anche i bambini extracomunitari non residenti sul territorio nazionale<sup>9</sup>. Il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000, infine, include esplicitamente tra i suoi obiettivi il raggiun-

	MESI						ANNI			
	2°	3°	4°	5°	10°	11°	15°	3°	5°	12°
Conferenza Nazionale di Consenso (1995)	OPV, DTP HBV		OPV, DTP HBV		OPV, DTP HBV		MPR	OPV	DTP	MPR HBV
Gruppo di studio interdisciplinare sulle vaccinazioni (1997)		OPV DTP HBV Hib		OPV DTP HBV Hib		OPV DTP HBV Hib	MPR Hib	OPV	DTP MPR	MPR* HBV

\*Nei bambini non immunizzati o che in precedenza hanno ricevuto una sola dose

Tabella III

gimento di coperture vaccinali almeno del 95% per i vaccini anti-morbillo-rosolia-parotite, pertosse e Hib<sup>10</sup>. La principale strategia operativa adottata dai documenti istituzionali per migliorare l'offerta delle vaccinazioni raccomandate è stata quindi quella di raccomandarne l'offerta gratuita e attiva da parte delle USL, diventate nel frattempo ASL. L'offerta gratuita e attiva delle vaccinazioni raccomandate da parte di queste strutture offre una serie di innegabili vantaggi, perché consente di sfruttare la rete di servizi già presenti sul territorio per l'offerta dei vaccini obbligatori. In particolare, l'utilizzazione dei distretti vaccinali delle ASL consente la chiamata attiva sia per le vaccinazioni obbligatorie

che per le raccomandate, la somministrazione delle vaccinazioni nella stessa seduta e la garanzia di certificazione delle vaccinazioni effettuate, oltre che la presenza di strutture adeguate per il mantenimento della catena del freddo.

#### COSA È SUCCESSO NELLE REGIONI?

In accordo con la circolare ministeriale del giugno '95, le Regioni avrebbero dovuto approvare delle delibere per indurre le ASL a offrire gratuitamente le vaccinazioni non obbligatorie. A un anno circa di distanza, nell'ottobre '96, le Regioni che avevano effettivamente emanato queste delibere erano poco più della metà (13/20). Come si vede nella *Figura 1*, c'era una chiara differenza tra Nord e Sud: con l'eccezione di Puglia e Sicilia, tutte le Regioni che avevano deliberato erano al Centro-Nord.

Per fortuna però la differenza si è colmata e nel marzo '98 tutte le Regioni tranne due risultano avere approvato delibere sulle vaccinazioni (*Figura 2*). Anche se la presenza di un documento formale regionale, quale una delibera, non garantisce automaticamente l'offerta gratuita dei vaccini raccomandati da parte delle ASL, il fatto che praticamente tutte le Regioni italiane abbiano preso una chiara posizione in materia è comunque un passo in più verso il conseguimento di obiettivi comuni. Praticamente tutte le Regioni, inoltre, hanno incluso nei loro documenti delle istruzioni operative sulle modalità di offerta e in particolare hanno raccomandato un calendario vaccinale (*Tabella IV*).

Il dato più eclatante che emerge dall'analisi delle delibere regionali è l'estrema varietà dei calendari vaccinali.

Per la vaccinazione anti-pertosse, raccomandata da tutte le Regioni, la maggioranza prevede la somministrazione delle prime tre dosi con il calendario di legge per il DT, cioè nel 3°, 5° e 11° mese di vita. Alcune Regioni prevedono inoltre la somministrazione di una quarta dose nel 5° anno.

Per la vaccinazione anti-morbillo la situazione è ancora più varia. Anche questa è raccomandata da tutte le Regioni, che prevedono la somministrazione della prima dose nel secondo anno di vita. Vi sono comunque variazioni riguardo all'età minima prevista: la maggioranza cita i 15 mesi, alcune non specificano, due prevedono il 13° mese.

Dopo la prima dose, dodici Regioni prevedono strategie per il recupero e la

vaccinazione dei bambini più grandi non vaccinati (*catch-up*) e/o l'offerta di una seconda dose a 12 anni. Nella maggioranza dei casi l'età raccomandata per il *catch-up* è 12 anni, in coincidenza con la vaccinazione anti-HBV degli adolescenti, mentre due Regioni raccomandano esplicitamente di utilizzare ogni possibile accesso al servizio vaccinale per vaccinare i suscettibili (in pratica, 3, 5 e 12 anni in occasione rispettivamente della quarta OPV, quarta DTP e della vaccinazione HBV degli adolescenti).

Nove Regioni, infine, menzionano la vaccinazione anti-Hib; per questa vaccinazione le strategie proposte sono così varie che solo due Regioni propongono un calendario uguale.

#### E ADESSO?

Negli ultimi anni è molto aumentata l'attenzione sulle vaccinazioni non obbligatorie in età pediatrica, e per la prima volta, come si è detto, tutte le Regioni si sono fatte parte attiva nel promuovere l'offerta gratuita. L'approvazione delle delibere regionali costituisce un passo fondamentale per migliorare la copertura vaccinale, ciò nonostante gli ostacoli da superare restano molti.

Al momento attuale ne vediamo soprattutto due, peraltro strettamente correlati tra loro: il primo è l'estrema disomogeneità dei calendari vaccinali, il secondo la difficoltà di valutare i risultati raggiunti.

In un momento come quello attuale, in cui si discute sulle possibilità di uniformare (o meglio "armonizzare") i calendari vaccinali europei<sup>11</sup>, appare anacronistico oltre che irragionevole avere all'interno di una sola nazione così tanti calendari diversi. La varietà di calendari comporta numerosi svantaggi, tra cui il più evidente è la difficoltà di informazione sia per i genitori sia per gli operatori sanitari che si muovono da una Regione all'altra. La presenza di diverse strategie vaccinali rende inoltre molto più difficile confrontare dati provenienti dalle diverse Regioni.

A oggi, viste sia le conoscenze scientifiche su efficacia e sicurezza dei diversi calendari vaccinali sia l'organizzazione già esistente dei servizi vaccinali, appare ragionevole prevedere per le vaccinazioni raccomandate un calendario il più possibile compatibile con quello delle vaccinazioni di legge. In particolare, per la pertosse somministrare le prime tre dosi al 3°, 5° e 11° mese, effet-

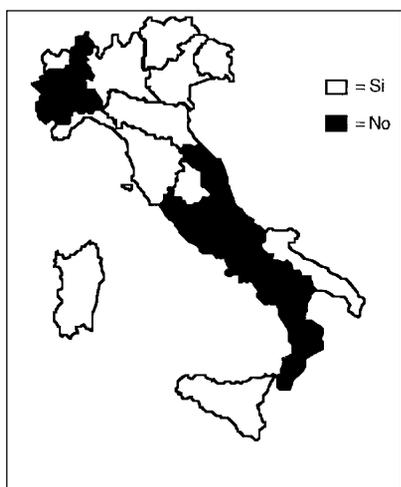


Figura 1. Delibere regionali sulle vaccinazioni in età pediatrica approvate all'ottobre 1996.



Figura 2. Delibere regionali sulle vaccinazioni in età pediatrica approvate al marzo 1998.

## RACCOMANDAZIONI REGIONALI IN MATERIA DI VACCINAZIONI NON OBBLIGATORIE

Regione	Data delibera	DTP/DTPa	MPR			Hib
			1° dose	Recupero non vaccinati	2° dose	
Piemonte	22/09/97	3-5-11 mesi 6 anni	15° mese	12 anni	5-12 anni	3-5-11-15 mesi
Val d'Aosta	03/04/92	3-5-11 mesi	15°-18° mese	No	12 anni	
Lombardia	10/01/96 01/09/97-Hib	3-5-11 mesi	n.s.	n.s.	n.s.	< 6 mesi, tre dosi + una 6-12 mesi 2 dosi + 1 > 12 mesi 1dose
Trento	25/02/94	Non specificato	n.s.	Suscettibili in età pediatrica	No	
Bolzano	16/12/96	3-5-11 mesi 6 anni	15°-18° mese	12 anni	12 anni	3 dosi a 2-4-6- mesi oppure 3-5-11 mesi. Per i bambini non vaccinati nel primo anno di vita, una dose tra 15 e 18 mesi
Veneto	22/07/96	3-5-7 mesi	15°-18° mese	No	No	1 dose a 12 mesi; 3 dosi per i bambini < 12 mesi, solo se a rischio
Friuli-Venezia Giulia	28/02/96	3-5-12 mesi	n.s.	n.s.	n.s.	
Liguria	14/03/97	3-5-12 mesi	15°-18° mese	No	No	
Emilia-Romagna	24/09/96	3-5-7-18 mesi 6 anni	15° mese	12 anni e oltre	12 anni	Possibili strategie: vaccinazione dal 2°-3° mese di vita; una sola dose > 12 mesi
Toscana	26/02/96	2-4-6-18 mesi 6 anni	15° mese	12 anni	12 anni	
Umbria	13/10/95	3-5-12 mesi	15° mese	12 anni	12 anni	
Marche	21/10/96	3-5-12 mesi 6 anni	13-24 mesi	5-12 anni	No	3-5-11 mesi
Lazio	16/09/97	3-5-7-18 mesi 6 anni	15° mese	12 anni	12 anni	
Abruzzo	06/08/97	3-5-12 mesi 6 anni	15 mesi	No	12 anni	3-5-11-15 mesi
Campania	22/11/96	3-5-12 mesi	15° mese	3-5-12 anni	12 anni	Raccomandata, calendario non specificato
Puglia	02/07/96	3-5-7-18 mesi 6 anni	15° mese	12 anni	12 anni	3-5-7-15 mesi
Basilicata	28/03/97	3-5-12 mesi 6 anni	15° mese	3-5-12 anni	No	
Sicilia	27/01/96	Non specificato	n.s.	No	12 anni	Raccomandata, calendario non specificato
Sardegna	04/06/96 28/01/97	3-5-12 mesi 6 anni	13°-15° mese	3-5-12 anni	No	

Tabella IV

tuando, se ci sono le risorse, una quarta dose di DTP/DTPa al sesto anno di vita. Il calendario 3-5-11 mesi può essere ugualmente applicato alla vaccinazione anti-Hib. Inoltre l'avvento di vaccini combinati (ad esempio DTPa-HBV-Hib) necessariamente comporterà una semplificazione e uniformità nei calendari in uso.

Per il morbillo è altrettanto ragionevole procedere per tappe. Le strategie di controllo prevedono il conseguimento in successione di diversi obiettivi operativi: per prima cosa è necessario il raggiungimento di un'elevata copertura vaccinale nelle coorti dei nuovi nati, poi è necessario puntare al recupero con la vaccinazione dei bambini più grandi non vaccinati e infine al consolidamento della quota di immuni con la somministrazione di una seconda dose agli adolescenti<sup>11</sup>.

Data la situazione italiana attuale, con una copertura vaccinale del 60% circa entro i primi due anni di vita, il primo obiettivo nazionale deve essere quello di aumentare questa percentuale, obiettivo che peraltro richiede uno sforzo non indifferente in termini di informazione delle famiglie e organizzazione dei servizi.

In tempi successivi andrà valutata prima la vaccinazione dei bambini più grandi suscettibili (sfruttando tutti gli accessi ai servizi vaccinali) e quindi l'offerta di una seconda dose.

Sarebbe comunque auspicabile che queste decisioni venissero armonizzate tra Regioni, in modo che tutti i bambini abbiano le stesse opportunità di vaccinazione; peraltro, come abbiamo visto, già esistono calendari nazionali raccomandati cui si può fare riferimento<sup>6,7</sup>.

Qualunque sia la strategia intrapresa, è assolutamente indispensabile valutarne i risultati. Gli obiettivi del programma esteso di vaccinazione (EPI) dell'OMS per la Regione europea prevedevano in proposito il raggiungimento di coperture vaccinali superiori al 95% entro il 1995 per difterite, poliomielite e tetano, ed entro il 1997 per morbillo, parotite epidemica, rosolia e pertosse<sup>13</sup>. Purtroppo l'Italia, pur disponendo di un'efficiente rete vaccinale sul territorio, è lontana dagli obiettivi prefissati per le vaccinazioni non obbligatorie, mentre ha raggiunto ottimi risultati per polio, difterite e tetano.

La valutazione periodica delle coperture vaccinali raggiunte e la loro diffusione è fondamentale perché consente di verificare quali sono le aree che pre-

sentano problemi maggiori, e di effettuare interventi mirati<sup>14</sup>.

Nel nostro Paese, pur esistendo dal 1981 un sistema di valutazione semestrale delle vaccinazioni effettuate<sup>15</sup>, poche Regioni dispongono tempestivamente di questi dati e li valutano a intervalli regolari, basti pensare che su 11 Regioni che hanno risposto nel 1997 a un questionario sulla organizzazione dei servizi vaccinali, 8 offrivano gratuitamente i vaccini antipertosse e morbillo ma solo 3 avevano a disposizione i dati di copertura vaccinale per queste vaccinazioni per i nati nel 1994 (dati non pubblicati; indagine effettuata per il Corso "Metodi epidemiologici per la valutazione delle vaccinazioni". Istituto Superiore di Sanità, 13-17 ottobre 1997).

Visto che i dati routinari sono estremamente scarsi, è stata effettuata un'indagine nazionale ad hoc per stimare la copertura vaccinale dei nati nel 1996, i cui risultati hanno mostrato che la copertura vaccinale per la pertosse ha raggiunto l'88%, mentre quella per il morbillo resta insufficiente (56%)<sup>16</sup>. Per continuare a valutare nel tempo la percentuale di bambini vaccinati, sarà comunque necessario migliorare il sistema routinario di valutazione della copertura vaccinale.

Lo scopo ultimo di un programma vaccinale è la riduzione dell'incidenza della malattia prevenibile e in alcuni casi la sua eradicazione. Le coperture vaccinali indicate come obiettivi operativi dall'OMS sono le proporzioni di immuni, indotti dalla vaccinazione, necessarie per interferire con la trasmissione naturale delle infezioni nella popolazione, riducendo le probabilità di contatto tra soggetti suscettibili. Coperture vaccinali inferiori a quelle richieste non solo non riducono la circolazione della malattia, ma possono invece introdurre modifiche alla situazione epidemiologica, come lo slittamento dell'incidenza della malattia verso età più avanzate, con potenziali effetti negativi.

Lavorare per obiettivi nel campo delle vaccinazioni significa essere coscienti che ogni bambino vaccinato in più è un'occasione in meno di circolazione del batterio o virus contro cui stiamo lottando e che il raggiungimento di elevate coperture vaccinali costituirà una barriera protettiva anche per i pochi non vaccinati, nella speranza (neanche tanto remota) che altre malattie infettive oltre al vaiolo vengano cancellate dalla terra.

## Bibliografia

1. European Vaccines Manufacturers: *Study on vaccines for human use and their rational use in Europe and worldwide*. 1994.
2. WHO. EPI information system. Summary for the WHO European Region. WHO/EPI/CEIS/96.04
3. The Italian vaccine coverage survey working group: Childhood vaccination coverage in Italy: results of a seven-region survey. *Bull WHO*, 72 (6), 885-895, 1994.
4. DPR 1° marzo 1994. Approvazione del Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-1996. *GU* 171, 23 Luglio, 1994.
5. Ministero della Sanità. Circolare n. 13 del 13 Giugno 1995. "Esecuzione delle vaccinazioni obbligatorie e facoltative in attuazione del Piano Sanitario Nazionale 1994-96".
6. Conferenza nazionale di consenso. Per un programma strategico nazionale che aumenti e ottimizzi la copertura vaccinale della popolazione pediatrica italiana. *Medico e Bambino* 3, 32-35, 1996.
7. Gruppo di studio interdisciplinare sulle vaccinazioni in età evolutiva. Verso un nuovo calendario delle vaccinazioni dell'infanzia. VII Congresso Nazionale di Immunologia e Allergologia pediatrica. Riva del Garda (TN), 18 Aprile 1997.
8. Ministero della Sanità. Decreto ministeriale del 20 Ottobre 1997.
9. Legge n. 449 del 27/12/97. Misure di stabilizzazione della finanza pubblica.
10. Ministero della Sanità. Un patto di solidarietà per la salute. Piano Sanitario Nazionale 1998-2000. Testo approvato in sede di esame preliminare dal Consiglio dei Ministri del 15 maggio 1998.
11. European Commission Cost/STD Initiative. Report of the Expert panel III European surveillance system for infectious disease & Report of the expert panel V Harmonisation of european vaccination programmes. *Vaccine* 7, 611-623, 1996.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Measles eradication: recommendations from a meeting cosponsored by the WHO, the PAHO and CDC. *MMWR*, 46 (No. RR-11), 15-17, 1997.
13. WHO Regional Office for Europe. Operational targets for EPI diseases. *EUR/ICP/CMDS* 01 01 14, 1996.
14. LeBaron CW, Chaney M, Baughman AL, et al: Impact of measurement and feedback on vaccination coverage in public clinics, 1988-1994. *JAMA* 277 (8), 631-635, 1997.
15. Ministero della Sanità. Circolare n. 24. Modalità di raccolta e inoltro dei dati concernenti le malattie infettive e parassitarie nonché le vaccinazioni obbligatorie e volontarie. 19 Giugno 1981.
16. Salmaso S, Rota MC, Ciofi degli Atti ML, et al: Risultati preliminari dell'indagine di copertura vaccinale Nazionale ICONA. *Ann Ig* 10 (Suppl. 1), 37-43, 1998.