

Figli di un dio minore

A proposito di una decisione autonoma di politica vaccinale della regione Puglia

ROSARIO CAVALLO

Pediatra di famiglia, Salice Salentino (Lecce)

Un richiamo a una politica programmatica sovraregionale per le vaccinazioni "raccomandate" e un tentativo di analisi oggettiva dei costi e dei vantaggi delle proposte vaccinali recenti e future.

La regione Puglia ha deliberato un calendario di vaccinazioni¹, in cui è introdotta l'offerta gratuita del vaccino antipneumococcico e antimeningococcico su richiesta del Pediatra di famiglia (PdF), equiparandoli in questo modo agli altri vaccini raccomandati (anti Hib, ma anche antipertosse e antimorbillo-rosolia-parotite) che hanno la medesima modalità di offerta.

Il rischio è quello di confondere valutazioni di protezione individuale (in nome delle quali si era giustificata l'iniziativa) con altre di ordine collettivo; rischio già da tempo previsto e temuto². Quando un vaccino è inserito nel calendario ufficiale ed è fornito ed eseguito dalle strutture di Sanità Pubblica, i due piani non sono più distinguibili, e il possibile impatto deve essere valutato nel suo complesso.

Il fatto poi che la regione promuova l'offerta gratuita in mancanza di una strategia coordinata e di un coerente piano formativo rende difficile la posizione del PdF che è chiamato a gestire la richiesta di questi vaccini, ma è in pratica abbandonato a se stesso. Facile immaginare le sue difficoltà e il suo disorientamento. Il presente articolo ha l'obiettivo di fare il punto su quelle che sono le conoscenze disponibili in Italia

ABOUT THE IMMUNIZATION POLICY IN PUGLIA: MORE FOR THOSE WHO ARE NOT IN NEED (*Medico e Bambino* 2005;24:31-35)

Key words

Immunization, Health policy

Summary

The Puglia Region has recently established the free provision of pertussis, measles-mumps-rubella, Haemophilus, pneumococcal and meningococcal vaccines. The decision does not make any difference between vaccines which respond to well established public health needs (pertussis, measles and rubella) and others for which the cost-benefit profile is questionable. No guidelines were issued and responsibility for decisions is left to the family paediatricians. This policy will significantly increase the costs for the health system without addressing the problem of improving the immunization coverage of children who, mainly due to social disadvantage, are currently not immunized for pertussis, measles and rubella.

in tema di vaccinazione antipneumococcica. Mi rendo conto che, alla fine, molte sono le domande, più che le certezze.

LE INDICAZIONI DELL'OMS PER L'INTRODUZIONE DEL VACCINO ANTIPNEUMOCOCCICO

Tenteremo di analizzare, criterio per criterio, quelli che l'Organizzazio-

ne Mondiale della Sanità (OMS) ha indicato come presupposti essenziali per la diffusione della vaccinazione a livello di popolazione³, tralasciando il non piccolo particolare che, se importanti decisioni di politica vaccinale sono prese su base regionale, queste rischiano di frammentare e diversificare le scelte, in un modo che può risultare non a vantaggio della comunità.

I criteri sono i seguenti:

1. che le infezioni invasive da *Strepto-*

coccus pneumoniae (SP) rappresentino una priorità di salute pubblica nel Paese;

2. che vi sia una buona sovrapposizione dei sierotipi circolanti rispetto a quelli contenuti nel vaccino;

3. che la vaccinazione non interferisca negativamente con gli aspetti organizzativi ed economici.

PRIMO CRITERIO: che le infezioni invasive da SP rappresentino una priorità di salute pubblica nel Paese

È una competenza che non spetta al PdF; ma avendo preso questa decisione, mi aspetto che qualcuno sappia dire quanti sono i casi di malattia in Puglia; quale copertura si deve raggiungere per eliminarli e come si pensa di riuscirci; come e chi farà la verifica di tutto questo; quale è la rete predisposta per monitorare gli effetti collaterali e l'insorgenza di nuovi ceppi patogeni. Ho chiesto tutti questi aspetti ma non ho trovato alcun riscontro da parte degli organismi regionali deputati.

Si può anche ragionevolmente pensare che queste risposte la Regione Puglia non le può dare, dato che non dispone di uno specifico sistema di vigilanza. Bisognerebbe quindi fare riferimento alle indicazioni "superiori", intendendo dire a quelle dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che, a sua volta, potrebbe prendere in considerazione, almeno temporaneamente, i dati che emergono dai punti di osservazione sovranazionali.

Allora si potrebbe considerare che, per esempio, in Gran Bretagna l'equivalente del nostro Ministero della Salute ha assunto una posizione di attesa prima dell'introduzione della vaccinazione antipneumococcica, ritenendo che sia necessario studiare più accuratamente l'impatto del vaccino sulla intera popolazione con dati che siano scientificamente inoppugnabili⁴.

Questo approccio è stato confermato dalla recente pubblicazione di una analisi costo-beneficio del vaccino⁵ confrontando due coorti ipotetiche, una vaccinata e una no, seguite per tutta la vita. Si concluderebbe per una non vantaggiosità in termini economici per l'erogatore (il Servizio Nazionale) ai costi attuali. L'analisi costo-beneficio sareb-

be favorevole se il costo del vaccino, attualmente 30 sterline/dose per 3 dosi, venisse dimezzato. Il calcolo potrebbe essere diverso, nell'ipotesi di una sottostima dell'incidenza della patologia invasiva, o nell'altra ipotesi che la sommatoria di due variabili (la prima a effetto positivo, prodotto dalla "herd immunity" indotta dalla vaccinazione universale sulla salute dell'anziano; la seconda a effetto negativo, causato dalla sostituzione nella patologia pneumococcica da parte di sierotipi non contenuti nell'attuale vaccino) produca un risultato positivo.

Si tratta di analisi complesse con diversi scenari ipotetici; evidente però la precisa volontà di operare scelte e indicare direttive solo dopo l'attenta valutazione delle condizioni epidemiologiche locali.

Gli Stati Uniti hanno invece optato per una vaccinazione universale e ne hanno anche decretato un successo pur con molte puntualizzazioni. Negli Stati Uniti avevano una precisa conoscenza dell'incidenza (elevata) delle infezioni invasive da SP e questo grazie a un sistema di monitoraggio efficiente. I numeri statunitensi sono riportati nella *Tabella I*.

La maggioranza di queste infezioni è in realtà una batteriemia, che merita di essere considerata come problema di salute quando diventa, solo a volte, patologia invasiva (meningite, sepsi, polmonite settica). I casi di meningite in corso di batteriemia da SP sono meno del 10% (incidenza delle meningiti da SP per l'età <12 mesi = 10/100.000 anno).

In Italia i dati di prevalenza delle infezioni invasive da SP sono molto più incerti e comunque sembrano essere più bassi. Le stime di prevalenza riportate su un libretto informativo da una azienda produttrice del vaccino non sono ufficiali e, come tali, lasciano molti dubbi (ogni anno 6000 bambini di età <24 mesi, cioè 600/100.000, si ammalano di una malattia pneumococcica grave)⁸. Nella letteratura ufficiale troviamo uno studio di Tancredi e Tarallo⁹ che dà una stima di 1400/100.000/anno; si tratta tuttavia di una indagine epidemiologica condotta su una popolazione selezionata in quanto fa riferi-

STIMA DEI CASI DI INFEZIONE INVASIVA DA SP PER FASCE DI ETÀ

• 6-11 mesi	235/100.000 (ref 6)
• < 12 mesi	168/100.000 (ref 7)
• 12-23 mesi	208/100.000 (ref 7)
• < 24 mesi	188/100.000 (ref 7)
• 24-35 mesi	63/100.000 (ref 7)
• < 5 anni	96/100.000 (ref 7)

Tabella I

mento a 10 ospedali pediatrici. Le sorveglianze condotte in Sardegna¹⁰ e nel Triveneto¹¹ su una popolazione di circa 20.000 bambini ciascuna, dimostrerebbero un'incidenza delle patologie invasive da SP pari a 59/100.000/anno nella fascia di età 0-36 mesi. Ma di queste solo 4 erano malattie invasive (2 meningiti e 2 sepsi) su 39 casi "sospetti"; 7 erano "batteriemie occulte" e 1 caso una "polmonite".

I dati di sorveglianza del Sistema Informatizzato Malattie Infettive riportano in Italia, per l'età 0-4 anni, 40-45 casi di meningiti da pneumococco/anno, pari a circa 2 casi/100.000¹².

Limitatamente alla Puglia sono stati notificati 32 casi negli ultimi 3 anni, di cui non sono noti l'identificazione del ceppo, la stratificazione per classe di età e il decorso clinico. I dati italiani complessivi, indicano che la coorte 0-4 anni è interessata da meno del 20% dei casi, che la mortalità complessiva è del 12%, che si hanno esiti neurologici nel 10-20%¹³. Nel triennio 2001-2003 si può quindi dedurre che solo 6 meningiti pneumococciche (20% di 32) abbiano interessato la popolazione pugliese con età compresa tra 0 e 4 anni (213.822 bambini secondo i dati ISTAT al 1° gennaio 2003), con un'incidenza di circa 1/100.000/anno. Continuando con le deduzioni, si può calcolare una mortalità di 0,7 bambini nel triennio (12% di 6), cioè 0,2 per anno. La maggior parte di queste morti (ma non tutte, dato che la ditta indica un'efficacia del vaccino pari al 65-80%)¹⁴ sarebbero state prevenibili vaccinando con 4 dosi dal secondo mese di vita tutti i 213.000 bambini. Si tratta verosimilmente di

una stima attendibile in difetto, se si tiene in considerazione il problema delle sottonotifiche. Tuttavia resta da definire con precisione se in Italia le malattie invasive da SP rappresentino un problema di salute pubblica.

Inoltre, nello specifico della politica vaccinale adottata in Puglia, è da sottolineare che la regione ha deliberato per 3 dosi del vaccino e non per 4 (come raccomandato); che di solito non si vaccina prima dei 3-4 mesi (la prima dose andrebbe eseguita a 2 mesi); che le dosi non sempre sono disponibili (già si è parlato di scheda con due dosi). Le conseguenze sono quelle di ridurre l'efficacia dell'intervento.

SECONDO CRITERIO: *che vi sia una buona sovrapposizione dei sierotipi circolanti rispetto a quelli contenuti nel vaccino*

Su questo punto, gli studi in Veneto e Sardegna non portano nessuna indicazione; lo studio di Tarallo-Tancredi⁹ indica una protezione del vaccino valutabile all'81% per l'età < 2 anni e al 70% per l'età tra 2 e 5 anni. Uno studio spagnolo su bambini ospedalizzati¹⁵ indica invece nel 60% la percentuale di episodi prevenibili dal vaccino 7-valente nell'età 0-2 anni e nel 48% per i bambini più grandicelli, per cui conclude raccomandando una seria riflessione prima di programmare una vaccinazione estesa.

In 8 ospedali USA è stato eseguito il monitoraggio delle infezioni da SP prima e dopo l'introduzione della vaccinazione¹⁶. Il numero delle infezioni invasive è diminuito del 75%, e contemporaneamente si è ridotta la percentuale dei ceppi penicillino-resistenti. Tuttavia, si segnala un aumento della prevalenza dei sierogruppi 15 e 33, e un aumento dei ceppi resistenti tra questi ultimi, e si raccomanda che il monitoraggio venga mantenuto. Dunque, la emergenza di ceppi nuovi e resistenti per la pressione selettiva del vaccino è una realtà già in atto e non un rischio potenziale.

In aggiunta, si segnala la sostituzione da parte dello stafilococco nella "nicchia" lasciata vuota dai ceppi vaccinali¹⁷; questa sostituzione è stata vista anche nelle colture da timpanocen-

tesi in bambini con otite media acuta ricorrente e, se confermata, potrebbe modificare gli schemi di terapia dell'otite media acuta¹⁸.

TERZO CRITERIO: *che la vaccinazione non interferisca negativamente con gli aspetti organizzativi ed economici*

Secondo Lee e Finkelstein¹⁹, dopo l'introduzione del vaccino, il 39% dei pediatri USA ha spostato più avanti la somministrazione degli altri vaccini e il 15% ha aumentato il numero dei controlli di routine; il 36% delle schede di immunizzazione auto-riferite non è aderente alle linee-guida nazionali. Inoltre, per un ipotetico bambino febbrile di 8 mesi, vaccinato, molti pediatri si dichiarano meno propensi a richiedere esami di laboratorio e a utilizzare l'antibiotico. In altre parole, l'introduzione del vaccino sta modificando alcune abitudini mediche consolidate, interferendo con alcuni aspetti organizzativi assistenziali.

Ancora, la scheda informativa¹⁴ segnala una diminuzione (per la verità non significativa ma dal significato clinico non noto) della risposta al vaccino anti-pertosse e IPV, e un'incidenza di effetti indesiderati da ipersensibilità (edema facciale, edema angioneurotico, dispnea, broncospasmo, reazioni anafilattiche fino allo shock) con frequenza compresa tra 1:1000 e 1:10000.

È IL VACCINO ANTIMENINGOCOCCICO?

Per il vaccino antimeningococco C si possono fare considerazioni simili per quanto riguarda la rilevanza epidemiologica del problema in un'ottica di salute pubblica^{12,13}: 12 casi di meningite da meningococco nel 2001, 9 nel 2002, 9 nel 2003, cioè una media di 10 casi/anno; di cui il 30% in bambini <5 anni, pari a 3 casi/anno. Di questi, non più del 40% è dovuto al sierotipo C (circa 1 caso/anno), con una letalità media del 13%.

Anche per il meningococco c'è ancora molto da valutare a livello di popolazione: in Scozia e in Spagna infatti, dopo la vaccinazione estensiva praticata in seguito a epidemia da meningo-

cocco di tipo C, si è assistito a un aumento di mortalità da casi di tipo B^{20,21}.

UN PENSIERO AL MORBILLO

Dall'ottobre 1999 il Piano Nazionale dei vaccini ha stabilito l'assoluta priorità della lotta al morbillo e rosolia congenita²². A riguardo sono state definite alcune priorità organizzative: istituzione di sistemi di sorveglianza per rilevare l'efficacia degli interventi e il peso degli eventi avversi vaccinali; garanzia di un ritorno informativo alla base; impegno nella formazione del personale e informazione dell'utenza; organizzazione di un sistema di richiami in caso di ritardo vaccinale; miglioramento della qualità dei servizi.

Il risultato pratico è che da una copertura per morbillo-rosolia-parotite del 50% nel 1996²³ si è passati al 76,6% del 2003²⁴. Questo aumento della copertura vaccinale non è sufficiente per contrastare la diffusione del morbillo. Lo si è visto con l'epidemia di morbillo che si è verificata nel biennio 2002-2003, con oltre 6700 casi notificati²⁵ e con una stima di "sottonotifica" che deve farci moltiplicare i casi per un fattore di 10 o 20. È appena il caso di ricordare che il morbillo è gravato di alta mortalità e morbilità.

Di rosolia congenita possiamo parlare solo per congetture, dal momento che non c'è più la notifica. Bisogna ricordare che una copertura inadeguata non fa altro che innalzare l'età media della malattia e quindi il rischio di insorgenza in età fertile. La conclusione è che l'offerta gratuita a richiesta del PdF da sola non basta: perché non tutti i bambini si fanno regolarmente seguire dal PdF; non tutti i PdF sono sensibilizzati al problema; non tutti i genitori (soprattutto appartenenti a fasce sociali più disagiate) sono propensi a seguire le indicazioni del PdF.

Bisogna predisporre: una rete di operatori (PdF, servizi di vaccinazione, pediatri di comunità) capaci di rispondere ai bisogni espressi, ma anche di andare attivamente alla ricerca di chi non esprime i suoi bisogni; inoltre, un sistema di anagrafe vaccinale informatizzata con un sistema di richiamo effi-

ciente; un sistema di rilevazione dei risultati e degli effetti avversi, un ritorno di informazioni alla base per il miglioramento della qualità del servizio.

QUALCHE CONSIDERAZIONE SULLE VACCINAZIONI ANTI-INFLUENZALE E ANTI-VARICELLA

Invece si pensa già alla estensione universale del vaccino contro la varicella e, nell'età 6-24 mesi, anche contro l'influenza²⁶. Anche su questo ci sono diversi argomenti su cui riflettere.

Per l'anti-influenza ci sono autorevoli voci contrarie: perché nell'età 6-24 mesi avrebbe una efficacia solo del 30-60% con effetti collaterali non trascurabili; perché non ridurrebbe la diffusione tra gli anziani che d'altronde si possono vaccinare direttamente; perché l'influenza in genere è ben tollerata dal bambino e non si può distinguere cli-

nicamente dall'infezione da virus respiratorio sinciziale (più frequente causa di ricovero nello stesso periodo); perché meno del 10% delle "sindromi influenzali" sono dovute all'influenza²⁷ e "solo" il 20% dei bambini si ammala ogni anno di influenza (e di questi più spesso quelli in età scolare)²⁸; perché non utile negli asmatici e forse addirittura dannosa^{29,30}, contrariamente a quanto si è affermato nel battage iniziale.

Per la vaccinazione contro la varicella, l'OMS parla di pericolosità se non si superassero rapidamente coperture dell'85-90%, o se si vaccinasse solo in ambiti territoriali ristretti³¹⁻³³: queste evenienze aumenterebbero la probabilità di contrarre la malattia in epoca adolescenziale e nell'adulto con un rischio maggiore di complicanze (e con una letalità addirittura di 30-40 volte superiore rispetto al bambino).

Non è chiaro il rapporto tra vaccinazione e l'herpes zoster^{34,35}; e poco si sa sulla durata dell'immunità e sul numero di dosi necessarie³⁶. La sorveglianza USA riporta 1 caso di anafilassi ogni 300.000 dosi³⁷.

UNA CONCLUSIONE PROPOSITIVA

Advocacy significa dar voce a chi non ne ha. Tutela globale vuol dire distribuire le risorse (limitate) a tutti quelli che ne hanno bisogno e non solo a quelli capaci di chiedere.

Solo dopo aver tutelato questi figli di un dio minore (e forse dopo aver risolto altre priorità non legate all'infezione), si dovrebbe cominciare a pensare a nuove introduzioni nel calendario vaccinale.

In Italia, in tema di politica vaccinale, c'è bisogno di una pausa di riflessione che renda operativa una serena discussione o, quanto meno, di una presa di posizione meditata da parte dell'ISS che è l'organo tecnico di riferimento preposto a una valutazione oggettiva dello stato attuale delle conoscenze, e della conferenza Stato-Regioni sulla effettiva fattibilità e urgenza di una applicazione "eguale per tutti" (salvi gli obiettori, che ormai costituiscono il pericolo minore) sul territorio ita-

liano. Siamo in speranzosa e impaziente attesa di questo, e delle discussioni a più alto livello che ne potranno seguire e che avrebbero dovuto precedere le delibere regionali.

Intanto, cerchiamo di chiarire le cose dentro e tra di noi (partendo dai numeri anziché dalle parole), anche per saperle poi spiegare ai nostri pazienti.

Bibliografia

1. Delibera Regionale del 23-2-2004, prot. 6820
2. Grandori L, D'Andrea N. Un calendario vaccinale nuovo e diverso? Quaderni acp 2003; Vol X n° 3:6-7.
3. OMS. Pneumococcal vaccines. Weekly Epidemiological Record 2003;78(14):110-19.
4. Tite L. Drug company pushes for all children under 2 to be vaccinated against pneumonia. BMJ 2003;327:1249.
5. Melegaro A, Edmunds WJ. Cost effectiveness analysis of PNC conjugate vaccination in England and Wales. Vaccine 2004;22:4203-14.
6. CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. MMWR 2000;49:RR-9.
7. Whitney CG. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of portein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003;348:1737-46.
8. Pneumococco: perché vaccinare mio figlio? Pacini editore, pag. 8-9.
9. Tarallo L and the Italian Pneumonet Group (Società Italiana Pediatria and Associazione Italiana Studio Antimicrobici e Resistenze). Active surveillance of *S. pneumoniae* bacteremia in Italian children. Poster al Convegno Nazionale, Roma, 8 Sett. 2003.
10. Castiglia P, Gallisai D, Sotgiu G. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in Sardinian children; Poster of ISPPD-4 Helsinki 2004 (4° simposio internazionale sulle patologie da Pneumococco).
11. Romano G, Poli A, Tardivo S. Invasive pneumococcal diseases in age group 0-36 months: results from a perspective surveillance program in Northern-eastern Italy. Poster of ISPPD-4 Helsinki 2004.
12. www.simi.iss.it/meningitebatterica.htm <<http://www.simi.iss.it/meningitebatterica.htm>>.
13. www.simi.iss.it/meningitebatterica.sintesi <<http://www.simi.iss.it/meningitebatterica.sintesi>>.
14. Foglietto illustrativo "Prevenar".
15. Perez A, Sala P, Gimenez M, et al. Pneumococcal bacteremia in children: an 8-year review in two hospitals in Barcelona. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23(9):677-81.

MESSAGGI CHIAVE

□ La regione Puglia ha decretato la gratuità delle vaccinazioni "raccomandate", comprese la vaccinazione anti-pertosse, anti-morbillo-rosolia-parotite, anti-emo-filo, anti-pneumococco, anti-meningococco, mettendole tutte sullo stesso piano e affidandole alla decisione del pediatra di famiglia.

□ Questo decreto, apparentemente molto liberale e protettivo, finisce per non fare differenza tra vaccinazioni di riconosciuta importanza popolazionistica (pertosse, morbillo, rosolia) e altre la cui efficacia, il cui rapporto costo-benefici e il cui impatto sulla salute non sono ovvi.

□ L'affidare alla diligenza e al giudizio dei singoli pediatri, senza nemmeno delle linee guida discusse e condivise, la decisione relativa rischia di allargare la spesa, a vantaggio principalmente delle famiglie più "assidue", e di ridurre la copertura per i bambini socialmente più ai margini.

□ L'analisi costo/benefici per le vaccinazioni anti-pneumococco e anti-meningococco, e a maggior ragione per le vaccinazioni anti-influenza e anti-varicella che già ci vengono proposte, è lontana dall'essere dimostrata come vantaggiosa, e non può avere che un impatto molto limitato sulla salute.

16. Sheldon L, Kaplan S, Mason E et al. Decrease of Invasive Pneumococcal Infections in Children Among Hospitals in the United States After the Introduction of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatrics* 2004; 113:443-9.
17. Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M, et al. Colonisation by SP and SA in healthy children. *Lancet* 2004;363:1871-72.
18. Regev-Yochay G, Dagan R, Raz M, et al. Association between carriage of SP and SA in children. *JAMA* 2004;292(6):716-20.
19. Lee KC, Finkelstein JA, Miroshnik I, et al. Pediatricians' self-reported clinical practices and adherence to national immunization guidelines after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(7):695-701.
20. Van Damme P. Recent increase in meningococcal deaths in Scotland prompts call for vigilance. *Eurosurveillance Weekly* 2004; (8)Issue 44.
21. Cano R. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Eurosurveillance Monthly* 2004;9(7-8):5-6.
22. Piano Nazionale Vaccini 1999-2000.
23. Studio ICONA 1996.
24. Studio ICONA 2003.
25. Osservatorio Epidemiologico Regionale, Bollettino Malattie Infettive, marzo 2004; pag. 6-7.
26. Calendario FIMP 2004.
27. Di Mario S, Magrini N, Amarri S, et al. Vaccinazione antinfluenzale di massa in età pediatrica: quali evidenze abbiamo? *Medico e Bambino* 2004;23(1):38-46.
28. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza *Lancet* 2003;362:1733-45.
29. Christy C, Aligne CA, Auinger P, Pulcino T, Weitzman M. Effectiveness of influenza vaccine for the prevention of asthma exacerbation. *Arch Dis Child* 2004;89:734-5.
30. Bueving HJ, Bernsen RM, de Jongste JC, et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;169:488-93.
31. Brisson M. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect* 2000;125:651-69.
32. Salmaso S. Valutazione del potenziale impatto in Italia di programmi estesi di vaccinazione antivariella secondo un modello matematico. *Epidemiologia e Prevenzione* 2003; 3:154-160.
33. Ciofi M. La prevenzione della varicella in Italia: strategie di vaccinazione. Istituto Superiore di Sanità. http://www.epicentro.iss.it/focus/varicella/varicella_ciofi.htm.
34. Brisson M. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implication for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002;20:2500-7.
35. Thomas SL. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case control study. *Lancet* 2002; 360:678-682.
36. Galil K, Lee B, Strine T, et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med* 2002; 347(24):1909-15.
37. Wise RP. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA* 2000;284(10): 1271-79.

Il professor Giorgio Bartolozzi, che è stato uno dei referee di questo lavoro, segnala un suo dissenso su alcune parti dell'articolo e anticipa un suo successivo intervento.

P