

Vaccinazione antivariella: argomenti scientifici per possibili strategie diverse dalle attuali

Varicella vaccination: scientific reasons for a different strategic approach

Alberto Donzelli,¹ Vittorio Demicheli²

¹ Consiglio direttivo e Comitato scientifico della Fondazione "Allineare Sanità e Salute"

² Cochrane Collaboration – revisioni sistematiche sull'efficacia e sicurezza dei vaccini

Corrispondenza: Alberto Donzelli; adonzelli1@libero.it

RIASSUNTO

Il Parlamento italiano ha recentemente reso obbligatorie 10 vaccinazioni, tra cui quella antivariella. Per questa vaccinazione, l'obbligo parte dalla coorte di nascita del 2017, ma è offerta gratuitamente a soggetti negativi all'anamnesi e non vaccinati in precedenza.

Il presente lavoro analizza lo stato delle conoscenze scientifiche e illustra una serie di argomenti che possono mettere in discussione l'opportunità di questa scelta. In particolare, la pericolosità della malattia è minima tra 1 e 9 anni, ma progressiva con l'età e importante negli anziani: la vaccinazione dei bambini rischia di innalzare l'età dei casi, aggravandone le conseguenze. Il programma adottato comporta anche altri effetti indesiderati e vi sono ancora ampie aree di incertezza sulla durata della protezione, sulla costo-efficacia di una vaccinazione estesa e sui suoi effetti a lungo termine, con riferimento alla riattivazione virale e all'insorgenza di Herpes zoster, che a lungo termine potrebbe risultare aumentata e anticipata.

La vaccinazione antivariella non rientra tra gli impegni internazionali di eradicazione e poche nazioni europee l'hanno finora inserita nei loro programmi di prevenzione. Una scelta razionale poteva essere mantenere solo l'offerta attiva della vaccinazione negli adolescenti con anamnesi negativa o almeno mantenere questa strategia nelle regioni che non hanno iniziato la vaccinazione di massa, valutando i risultati nel tempo.

Per finire, si elenca una serie di interventi di sanità pubblica di sicura efficacia e convenienza, con enormi margini di miglioramento, ma per i quali l'eventuale obbligatorietà non è mai stata oggetto di discussione.

Parole chiave: varicella, vaccinazione, Herpes zoster, politiche vaccinali

ABSTRACT

The Italian Parliament has recently introduced 10 mandatory immunisations, including the one against varicella. For this vaccination, the obligation starts with the birth cohort of 2017, but it is offered free of charge to subjects with a negative history and not previously vaccinated.

This paper presents up-to-date evidence on this issue and illustrates a number of critical arguments that may question the opportunity of this choice. Particularly, while the disease is relatively mild in children aged between 1 and 9 years, the risk of worsening its consequences is progressive with age, becoming worst in the elderly, so the vaccination of children may increase the age of the cases. Some vaccine side effects are not trivial and the duration of protection is still uncertain, as well as the cost-effectiveness of mass vaccination and its long-term effects, referring to virus reactivation and to the incidence of Herpes zoster in the general population, which could be increased and anticipated in the long run. Varicella vaccination is not included in international eradication goals and very few European Countries have considered it as a public health priority. A different rational choice could have been to offer a selective vaccination only to adolescents with a negative history of chickenpox; or at least to delay the beginning of the universal campaign in the Italian regions that had not started the mass vaccination yet, evaluating the results over time.

Lastly, this paper lists a number of preventive interventions of proven effectiveness and cost-effectiveness, with extraordinary margins of improvement, whose mandatory introduction in the population have never been considered, even as a matter of debate.

Keywords: chickenpox, varicella, vaccination, Herpes zoster, vaccination policies

La Legge 119/2017, «al fine di assicurare la tutela della salute pubblica e il mantenimento di adeguate condizioni di sicurezza epidemiologica [...]», ha reso obbligatorie 10 vaccinazioni per i soggetti tra zero e sedici anni, tra cui quella antivaricella. Per questa l'obbligatorietà si riferisce solo alle coorti dei nati dall'anno 2017. Tuttavia, come indicato nel Piano nazionale prevenzione vaccinale (PNPV) 2017-2019, la vaccinazione antivaricella è offerta gratuitamente ai soggetti negativi all'anamnesi per la malattia che non siano già stati vaccinati.

La legge va applicata, ma il dibattito scientifico è comunque sempre legittimo e condizione, tra l'altro, per eventuali futuri miglioramenti anche di provvedimenti normativi.

In particolare per la varicella, in base alle attuali conoscenze, vi sono molti motivi di perplessità sul fatto che la migliore strategia per ottimizzare il risultato netto in termini di salute (considerando anche possibili effetti avversi a breve e lungo termine per la comunità) fosse di rendere l'attuale vaccino obbligatorio e universale. Si elencano e discutono dieci di questi motivi, concludendo con quella che riteniamo sarebbe stata una possibile alternativa, secondo il punto di vista della sanità pubblica, che resta il nostro primo riferimento.

1. La varicella non è una malattia infantile rischiosa come il morbillo, che negli anni subito antecedenti all'introduzione del vaccino era responsabile di alcune decine di morti all'anno in Italia.

Tuttavia, come il morbillo, i rischi aumentano se la malat-

tia, anziché da bambini, è contratta in età giovane, adulta e, soprattutto, anziana (tabella 1).¹ Il rischio di morte da varicella cresce fortemente con l'età. Infatti, nell'adolescenza è già 5-7 volte maggiore rispetto a chi contrae la varicella tra 1 e 14 anni, nella mezza età è 10-15 volte maggiore, nell'età anziana **100 volte maggiore** rispetto a quella infantile (da 1 a 9 anni). Sarebbe, dunque, un serio problema di sanità pubblica spostare in avanti l'età dei soggetti suscettibili, esponendoli a rischi via via crescenti. Un'indagine sieropidemiologica comparativa tra 11 Paesi europei ha trovato percentuali di ventenni sieronegativi minime, a eccezione di Spagna, Irlanda, Inghilterra-Galles (6%-7%) e Italia (11,2%).²

2. Il rischio di convulsioni a 7-10 giorni dall'inoculo è aumentato in ricerche in cui il vaccino antivaricella è stato somministrato insieme all'antimorbillo-parotite-rosolia anziché in dosi separate, ed è risultato almeno doppio rispetto al vaccino antimorbillo-parotite-rosolia da solo.³⁻⁵ Una ricerca italiana,⁶ pur confermando l'aumento percentuale di febbre con la combinazione quadrivalente, non ha rilevato aumento di convulsioni rispetto al trivalente insieme a inoculo separato di antivaricella; ma in alcune ricerche che avevano rilevato aumento di convulsioni il confronto era con la sola trivalente, senza antivaricella. In altri studi, il vaccino antivaricella è stato associato ad **aumento di ricoveri per convulsioni** febbrili, soprattutto rispetto al solo vaccino antimorbillo-parotite-rosolia (ma anche rispetto alla somministrazione separata dell'antivaricella).⁷ È, inoltre, associato ad aumento di rischio di **porpora trombocitopenica** autoimmune di circa 12 volte (in un amplissimo database di soggetti di 11-17 anni) nei 42 giorni successivi al vaccino.⁸ Si tratta, comunque, di un evento avverso molto raro (circa 1 caso su 30.000 inoculazioni di vaccino), che però in 1 caso su 4 persiste più di un mese e in 1 su 10 più di 6 mesi.^{9,10} Si è sostenuto che questo effetto avverso fosse di un ordine di grandezza meno frequente rispetto a quanto può verificarsi con la malattia naturale, ma le differenze si attenuano se nel computo si includono le infezioni naturali non sintomatiche.

3. La **durata della protezione** è stimata su una scala temporale da 13 a 20 anni.¹¹ L'immunità da vaccino antivaricella, benché in genere maggiore di quella da vaccini a germi inattivati o loro componenti, è inferiore a quella della malattia naturale. Ma in entrambi i casi, con l'aumento delle vaccinazioni, la minor circolazione del virus offre sempre meno occasioni di rinforzi naturali, con declino della protezione destinato a manifestarsi in molti soggetti nella seconda parte della vita.

CLASSE DI ETÀ	SITUAZIONE BASE	RANGE
Tassi di ricovero per varicella nella popolazione pediatrica, per età*		
< di un anno	2,6%	0-5,5
1-4 anni	0,3%	0,2-0,3
5-9 anni	1,5%	1,0-1,8
Tassi di letalità per varicella, in base all'età**		
< di 1 anno	4,8/100.000	1,5-8,2
1-4 anni	0,7/100.000	0,3-1,2
5-9 anni	0,8/100.000	0,4-1,3
10-14 anni	1,1/100.000	0,1-2,1
15-19 anni	5,5/100.000	1,0-10,0
20-44 anni	3,3/100.000	2,5-4,3
45-64 anni	11,8/100.000	6,8-18,0
>65 anni	78,6/100.000	57,2-99,8

* dati da Francia e Italia, da studi pubblicati nel 1999 e nel 2002 / data from France and Italy, from studies published in 1999 and 2002

** dati dagli Stati Uniti per gli anni 1970-1994 (prima dell'approvazione del vaccino) e Inghilterra e Galles per gli anni 1995-1997 / data from USA for 1970-1994 (before the approval of the vaccine) and from England and Wales for 1995-1997

Tabella 1. Tassi di ricovero e letalità per varicella, per età. (Tratta da Coudeville 2004)¹

Table 1. Chickenpox fatality rates, by patient age. (Adapted from Coudeville 2004)¹

4. Lo spostamento in avanti dell'età dei suscettibili, di cui al punto 1, sarebbe quasi certo se si procedesse con la strategia vaccinale oggi stabilita. La vaccinazione obbligatoria nei nuovi nati dal 2017, pur ipotizzando una piena adesione e la presenza di una frazione di soggetti già immuni per l'offerta attiva realizzata in alcune regioni italiane, richiederebbe comunque tempi molto lunghi per raggiungere nella popolazione generale un livello di copertura sufficiente a scongiurare un innalzamento dell'età media dei casi.

Una chiara aggravante è il fatto che la varicella non è inserita in un impegno internazionale di eradicazione, come accade per il morbillo, e che al momento non è ipotizzato un obiettivo di eradicazione della varicella. Dunque, l'Italia sarebbe esposta a lungo termine anche a possibile/non trascurabile importazione di casi di malattia. Al momento, solo 7 nazioni europee hanno inserito la vaccinazione antivari-cella dei nuovi nati tra i propri piani di prevenzione e solo una (Lettonia) con obbligatorietà.¹² Si aggiunga che non sono enunciati gli obiettivi di salute (riduzione di incidenza, prevenzione di complicanze o altro) che giustifichino l'obbligo generale di questa vaccinazione e che consentano di misurare i risultati dell'implementazione della strategia stabilita oppure di confrontarla con altre possibili strategie.

5. A differenza di altri vaccini a virus vivi, con l'antivari-cella si introduce un virus attenuato destinato a restare indovato in cellule nervose (al riparo dagli anticorpi), con possibilità di riattivazione con il progressivo venir meno di difese anticorpali sia per immunodepressioni temporanee sia per declino delle difese legato all'invecchiamento, favorito, nel caso specifico, dalla rarefazione dei richiami naturali. I possibili effetti si manifesterebbero decenni dopo la vaccinazione.^{13,14} Anche l'infezione naturale dà lo stesso fenomeno, ma il punto rimarca che anche questo virus vaccिनico può dare, a lungo termine, il peculiare problema della riattivazione, accentuato dalla riduzione di rinforzi spontanei.

6. La proclamata necessità di vaccinare contro la varicella per ridurre futuri casi di Herpes zoster non è supportata in modo chiaro dai dati. Diverse ricerche (anche se non tutte) mostrano, anzi, che la diffusione della vaccinazione antivari-cella si è associata negli anni a un aumento dei casi di Herpes zoster tra gli anziani¹⁵⁻²⁰ e a un'anticipazione delle sue manifestazioni in adulti, con picco previsto a distanza di decenni dall'inizio del programma vaccinale nei bambini.²¹⁻²⁵ Ciò è stato associato anche ad aumento di ricoveri per casi gravi di Herpes zoster.²⁶ Aver lavorato almeno 5 anni con bambini è risultato associato a un'elevatissima protezione dall'Herpes zoster, presente anche in chi ha contatti con bambini che vivono in casa.²⁷ Se tutto ciò fosse confermato, si tratterebbe per la comunità di uno

scambio svantaggioso, perché la sofferenza associata a un Herpes zoster è di norma molto maggiore di quella associata a una varicella. Riteniamo che la seria preoccupazione di un aumento d'incidenza di Herpes zoster a decenni di distanza dall'avvio di un programma generale di vaccinazione infantile andrebbe smentita con prove certe, prima di procedere a un'estensione universale della vaccinazione antivari-cella.^{11,14,28}

7. Ci sono segnalazioni di Herpes zoster acquisito anche da virus vaccिनico da parte di bambini.^{29,30} Benché in bambini fino ai 10 anni si tratti di un evento 4-12 volte meno frequente rispetto a bambini con storia di varicella.³¹ Il virus vaccिनico è molto meno contagioso del virus naturale/selvaggio e, nella coorte di bambini che hanno ricevuto il vaccino, il rischio di Herpes zoster è inferiore rispetto a coloro che hanno manifestato la varicella naturale. Tuttavia, quando un bambino vaccinato è esposto a un adulto con Herpes zoster (in genere da virus della varicella naturale), quel bambino sarà portatore di due ceppi virali differenti, entrambi i quali potranno riattivarsi: ciò, in definitiva, può aumentare la probabilità di una ricorrenza di infezione come Herpes zoster. Inoltre, è documentata la possibilità che il virus vaccिनico ritorni al ceppo originatore, che a quel punto può presentare la stessa patogenicità del virus naturale/selvaggio. Ancora, si sono verificate ricombinazioni dei virus vaccinale e selvaggio; alcuni di tali ceppi sono risultati resistenti agli antivirali.

Inoltre, la vaccinazione estesa fa sì che i bambini non siano più esposti a epidemie annuali di varicella nelle comunità e non ricevano più i rinforzi esogeni che si verificano naturalmente negli esposti al virus naturale. Pertanto, l'immunità cellulo-mediata declina e, in assenza di rinforzi, consente ricorrenze di Herpes zoster. Un'importante ragione del perché i bambini vaccinati abbiano tassi di Herpes zoster minori rispetto a chi ha contratto la malattia naturale è che questi ultimi non ricevono più rinforzi esogeni da altri bambini con infezione naturale.

Infine, la perdita di rinforzi immunitari negli adulti non più esposti a bambini infettati con il più contagioso virus naturale della varicella può favorire un aumento di Herpes zoster tra gli adulti. In assenza di vaccinazione estesa, gli adulti ricevono rinforzi esogeni subclinici alla loro immunità cellulo-mediata da parte di bambini con varicella naturale, e ciò contribuisce a posporre negli adulti la riattivazione del virus come Herpes zoster.

8. Contrariamente a quanto stimato da alcune valutazioni economiche, altre valutazioni ritengono che i programmi di vaccinazione antivari-cella estesa nei nuovi nati non siano né efficaci (in termini di efficacia al netto di possibi-

li effetti avversi a breve e lungo termine) **né costo-efficaci** (quanto meno nell'arco di più generazioni),³² specie se si tiene conto della loro controversa influenza sull'epidemiologia dell'Herpes zoster.^{13,33,34}

9. La conseguente offerta di un **vaccino anti Herpes zoster non** sembra una strategia **risolutiva**. A oggi, infatti, l'efficacia pratica protettiva del vaccino risulta solo del 50% circa per 3 anni (la durata ulteriore della protezione è incerta, anche se, pur declinando, resterebbe significativa sino a 8 anni),³⁵ con necessità di **trattare 50 anziani per evitare 1 caso di Herpes zoster**.³⁶ Ciò li esporrebbe anche a un consistente eccesso di eventi avversi, anche se quelli rilevati nei trial clinici randomizzati (RCT), su numeri contenuti di soggetti reclutati e di durata non lunga, sono soprattutto di entità lieve o moderata. Tuttavia, in un database nazionale i soggetti sottoposti a vaccino anti Herpes zoster, rispetto ai non vaccinati, hanno sviluppato in misura maggiore **artrite** (*odds ratio* – OR: 2,2; $p < 0,001$), **alopecia** (OR: 2,7; $p = 0,015$) e altri eventi avversi seri.³⁷ L'efficacia e sicurezza di un programma di vaccinazione negli anziani è stata messa in discussione.³⁸

10. Infine, pur consapevoli dei limiti di studi osservazionali, si segnalano alcune ricerche pubblicate su riviste indicizzate, che mostrano un eccesso di patologie croniche associate al fatto di non aver manifestato certe malattie esantematiche infantili; la varicella è tra queste (per esempio, malattie coronariche).³⁹ Una varicella contratta in bambini fino a 8 anni è risultata associata a minor incidenza di **asma** (OR: 0,12; IC95% 0,03-0,57), **rincongiuntivite allergica** (OR: 0,16; 0,05-0,49) e **dermatite atopica** (OR: 0,57; 0,33-0,96).⁴⁰ Studi caso-controllo mostrano un'associazione tra un'anamnesi di varicella e protezione a lungo termine da **melanoma**,⁴¹ linfomi di Hodgkin^{42,43} e **gliomi**.⁴⁴⁻⁴⁷ Il virus della varicella-zoster ha addirittura dimostrato proprietà oncolitiche in colture cellulari di glioma maligno-glioblastoma.⁴⁸

Studi osservazionali come quelli riportati **non possono certo provare causalità, ma solo generare ipotesi** da verificare (anche attraverso un confronto scientifico aperto, per far emergere risposte trasparenti e documentate). Ma si tratta di segnali relativi alla **sicurezza** che avrebbero consigliato un confronto scientifico approfondito prima di lanciare una strategia di vaccinazione generalizzata e obbligatoria.⁴⁹

Avremmo anche proposte su come attuare tali verifiche in studi di disegno adeguato, che andrebbero confrontate nel merito in sedi scientifiche.

Alla luce delle criticità messe in luce, riteniamo che strategie con un razionale avrebbero potuto essere:

■ **sopraspedere alla vaccinazione universale antivaricella, limitandola agli adolescenti negativi all'anamnesi, come era previsto dal precedente PNV.** In tal modo, il consumo di vaccini sarebbe stato molto minore, consentendo alla maggior parte delle coorti di nascita di sviluppare un'immunità naturale prolungata e, tramite i contatti di bambini con adulti e anziani, di rinforzare in questi ultimi in modo spontaneo l'immunità naturale, contenendo la comparsa di Herpes zoster;

■ **prevedere che Regioni che non avevano ancora pianificato la vaccinazione universale antivaricella dell'infanzia possano sopraspedere alla stessa, consentendo una deroga al PNPV, mantenendo comunque un'offerta attiva sistematica di vaccinazione all'inizio dell'adolescenza per soggetti negativi all'anamnesi.** In tal modo, si potrebbe ottenere comunque l'obiettivo di proteggere gravidanza ed età successive dalla varicella con il minimo possibile di vaccinazioni, consentendo anche la circolazione del virus con i rinforzi da esposizioni ripetute che potrebbero ridurre l'incidenza di Herpes zoster.

Il monitoraggio degli effetti comparativi a medio-lungo termine di tale strategia rispetto a quella della vaccinazione universale nella prima infanzia adottata in altre Regioni (e in una minoranza di altri Paesi) darebbe la possibilità di chiarire vantaggi e svantaggi delle stesse in un'ottica ampia di sanità pubblica, superando le attuali incertezze sugli **effetti complessivi** di ciascuna delle due impostazioni.

CONCLUSIONE

Allo stato delle conoscenze, l'inclusione del vaccino antivaricella tra quelli obbligatori appare una forzatura.

Come per altre vaccinazioni, riteniamo che le prove scientifiche attualmente disponibili non confermino in modo convincente che l'obbligatorietà introdotta con la legge 119/2017 sia efficace nel proteggere nel lungo periodo la salute collettiva né che dia garanzie contro eventuali effetti negativi sui soggetti vaccinati.

Data la situazione di incertezza, ribadita anche in simulazioni da modelli matematici e dalle conclusioni di recenti pubblicazioni⁵⁰ (con scenari possibili anche peggiorativi della situazione attuale),⁵¹ a livello di sanità pubblica ci sarebbe parsa razionale una strategia come quella indicata sopra, a livello individuale si sarebbe potuta rispettare la libertà di scelta, previa l'acquisizione di un consenso informato, con informazioni bilanciate che tengano conto delle attuali incertezze.

Resta, infine, perplessità l'obbligo per questo vaccino rispetto all'assenza (che nessuno mette in discussione) di obblighi di legge per tante altre misure efficaci e ad alta resa per proteggere gli individui e risparmiare ingenti costi alla società.

Si elencano, di seguito, alcune misure con bilancio netto rischi-benefici e costi-efficacia estremamente positivo, con rendimenti stimati in salute, in un Paese sviluppato, ben superiori ai programmi vaccinali considerati. Ci sono forti prove per raccomandare questi comportamenti protettivi e per promuoverli ben più di quanto oggi non accada, ma **non risulta che si pensi di obbligarne per legge:**

- a non fumare,^{52,53} oltre che a non esporre i familiari al fumo passivo;^{54,55}
- a non eccedere nei consumi di alcol^{56,57} e carni rosse e lavorate;^{58,59}

- a consumare ogni giorno almeno 5 porzioni di frutta/verdura,⁶⁰ 20 grammi al dì di frutta secca oleosa,⁶¹ cereali integrali;⁶²

- ad allattare al seno almeno 6 mesi;⁶³
 - a praticare regolare attività fisica;^{64,65}
- e tanto altro.

Oltretutto, si tratta di misure efficaci nel ridurre la mortalità anche da malattie infettive.^{66,67}

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. Coudeville L, Brunot A, Giaquinto C, Lucioni C, Dervaux B. Varicella vaccination in Italy: an economic evaluation of different scenarios. *Pharmacoeconomics* 2004;22(13):839-55.
2. Nardone A, de Ory F, Carton M et al. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine* 2007;25(45):7866-72.
3. Klein NP, Fireman B, Yih WK et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics* 2010;126(1):e1-8.
4. O'Leary ST, Glanz JM, McClure DL et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics* 2012;129(2):248-55.
5. MacDonald SE, Dover DC, Simmonds KA, Svenson LW. Risk of febrile seizures after first dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a population-based cohort study. *CMAJ* 2014;186(11):824-29.
6. Cocchio S, Zanoni G, Opri R, Russo F, Baldo V; Collaborative group. A postmarket safety comparison of 2 vaccination strategies for measles, mumps, rubella and varicella in Italy. *Hum Vaccines Immunother* 2016;12(3):651-54.
7. Schink T, Holstiege J, Kowalzik F, Zepp F, Garbe E. Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination. *Vaccine* 2014;32(6):645-50.
8. O'Leary ST, Glanz JM, McClure DL et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics* 2012;129(2):248-55.
9. Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthøj S; NOPHO ITP working group and five national study groups. Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. *Vaccine* 2007;25(10):1838-40.
10. Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(5):1158-62.
11. Marinelli I, van Lier A, de Melker H, Pugliese A, van Boven M. Estimation of age-specific rates of reactivation and immune boosting of the varicella zoster virus. *Epidemics* 2017;19:1-12.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine schedules in all countries of the European Union. Disponibile all'indirizzo: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
13. Poletti P, Melegaro A, Ajelli M et al. Perspectives on the impact of varicella immunization on herpes zoster. A model-based evaluation from three European countries. *PLoS One* 2013;8(4):e60732.
14. van Lier A, Lugner A, Opstelten W et al. Distribution of Health Effects and Cost-effectiveness of Varicella Vaccination are Shaped by the Impact on Herpes Zoster. *EBioMedicine* 2015;2(10):1494-99.
15. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implication for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002;20(19-20):2500-07.
16. Edmunson WJ, Brisson M, Gay NJ, Miller E. Varicella vaccination: a double-edged sword? *Commun Dis Public Health* 2002;5(3):185-86.
17. Yih WK, Brooks DR, Lett SM et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health* 2005;5:68.
18. 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(13):1680-94.
19. Wu PY, Wu HD, Chou TC, Sung FC. Varicella vaccination alters the chronological trends of herpes zoster and varicella. *PLoS One* 2013;8(10):e77709.
20. Luyten J, Ogunjimi B, Beutels P. Varicella-zoster virus vaccination under the exogenous boosting hypothesis: two ethical perspectives. *Vaccine* 2014;32(52):7175-78.
21. Jardine A, Conaty SJ, Vally H. Herpes zoster in Australia: evidence of increase in incidence in adults attributable to varicella immunization? *Epidemiol Infect* 2011;139(5):658-65.
22. Kelly HA, Grant KA, Gidding H, Carville KS. Decreased varicella and increased herpes zoster incidence at a sentinel medical deputising service in a setting of increasing varicella vaccine coverage in Victoria, Australia, 1998 to 2012. *Euro Surveill* 2014;19(41):pii:20926.
23. Davies EC, Pavan-Langston D, Chodosh J. Herpes zoster ophthalmicus: declining age at presentation. *Br J Ophthalmol* 2016;100(3):312-14.
24. Chan AY, Conrady CD, Ding K, Dvorak JD, Stone DU. Factors associated with age of onset of herpes zoster ophthalmicus. *Cornea* 2015;34(5):535-40.
25. Ogunjimi B, Willem L, Beutels P, Hens N. Integrating between-host transmission and within-host immunity to analyze the impact of varicella vaccination on zoster. *Elife* 2015;4.
26. Patel MS, Gebremariam A, Davis MM. Herpes zoster-related hospitalizations expenditures before and after introduction of the varicella vaccine in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(12):1157-63.
27. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002;360(9334):678-82.
28. Amirthalingam G, Ramsay M. Should the UK introduce a universal childhood varicella vaccination programme? *Arch Dis Child* 2016;101(1):2-3.
29. Chun C, Weinmann S, Riedlinger K et al. Laboratory characteristics of suspected herpes zoster in vaccinated children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(8):719-21.
30. Weimann S, Chun C, Schmid DS et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009. *J Infect Dis* 2013;208(11):1859-68.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Varicella Active Surveillance Project. Disponibile all'indirizzo: www.cdc.gov/chickenpox/surveillance/vasp.html
32. Joint Committee on Vaccination and Immunisation Statement on varicella and herpes zoster vaccines. 2010. Disponibile all'indirizzo: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20120907151317/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_133599.pdf
33. Goldman GS. Cost-benefit analysis of universal varicella vaccination in the U.S. taking into account the closely related herpes-zoster epidemiology. *Vaccine* 2005;23(25):3349-55.
34. Goldman GS, King PG. Vaccination to prevent varicella: Goldman and King's response to Myers' interpretation of Varicella Active Surveillance Project data. *Hum Exp Toxicol* 2014;33(8):886-93.
35. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60(6):900-09.
36. Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Rev* 2016;3:CD008858.
37. Lai YC, Yew YW. Severe Autoimmune Adverse Events Post Herpes Zoster Vaccine: A Case-Control Study of Adverse Events in a National Database. *J Drugs Dermatol* 2015;14(7):681-84.
38. Fried RE. Herpes Zoster. *New Engl J Med* 2013;369(18):1765-66.

39. Pesonen E, Andsberg E, Ohlin H et al. Dual role of infections as risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2007;192(2):370-75.
40. Silverberg JI, Kleiman E, Silverberg NB, Durkin HG, Joks R, Smith-Norowitz TA. Chickenpox in childhood is associated with decreased atopic disorders, IgE, allergic sensitization, and leukocyte subsets. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(1):50-58.
41. Kölmel KF, Gefeller O, Haferkamp B. Febrile infections and malignant melanoma: results of a case-control study. *Melanoma Res* 1992;2(3):207-11.
42. Alexander FE, Jarrett RF, Lawrence D et al. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. *Br J Cancer* 2000;82(5):1117-21.
43. Paffenbarger RS Jr, Wing AL, Hyde RT. Characteristics in youth indicative of adult-onset Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1977;58(5):1489-91.
44. Wrensch M, Weinberg A, Wiencke J et al. Does prior infection with varicella-zoster virus influence risk of adult glioma? *Am J Epidemiol* 1997;145(7):594-97.
45. Wrensch M, Weinberg A, Wiencke J et al. History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zoster virus and three other herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol* 2005;161(10):929-38.
46. Canniff J, Donson AM, Foreman NK, Weinberg A. Cytotoxicity of glioblastoma cells mediated ex vivo by varicella-zoster virus-specific T cells. *J Neurovirol* 2011;17(5):448-54.
47. Lee ST, Bracci P, Zhou M et al. Interaction of allergy history and antibodies to specific varicella-zoster virus proteins on glioma risk. *Int J Cancer* 2014;134(9):2199-210.
48. Leske H, Haase R, Restle F et al. Varicella zoster virus infection of malignant glioma cell cultures: a new candidate for oncolytic virotherapy? *Anticancer Res* 2012;32(4):1137-44.
49. Autorevoli revisioni (Higgins JP, Soares-Weiser K, López-López JA et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ* 2016;355:i5170 – Kandasamy R, Voysey M, McQuaid F et al. Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. *BMJ* 2016;355:i5225) hanno esaminato il problema di **effetti pleiotropici dei vaccini**. L'editoriale relativo (Yung CF. Non-specific effects of childhood vaccines. *BMJ* 2016;355:i5434) ha concluso che «**taken together, the two systematic reviews suggest that vaccines could have non-specific effects, but the evidence remains weak. [...] If RCTs are not feasible, large observational study designs incorporating innovative methods to control for confounders [...] is the only alternative. [...] Both epidemiological and immunological efforts need to be integrated. If we fail to come together, it is highly likely that we will still be in the same situation when these systematic reviews are updated in five or even 10 years**».
- Si cita un esempio della **manca di lungimiranza**, che porta a **considerare solo effetti a breve o medio-breve termine** e considerati "specifici" e "plausibili" (in base alle conoscenze sinora acquisite). Il reflusso gastroesofageo sotto l'anno di età è disturbo molto comune e considerato parafisiologico, ma ciò non ha impedito negli Stati Uniti l'aumento di prescrizioni di inibitori della pompa protonica (IPP) di 7,5 volte dal 1999 al 2004, benché in quegli anni le prescrizioni fossero off-label. Oggi la FDA ammette IPP, ma solo per esofagite erosiva da malattia da reflusso.
- Uno studio retrospettivo su una coorte di 874.000 bambini senza diagnosi di malattia da reflusso (Lyon J. Study questions use of acid suppressors to curb mild infant reflux. *JAMA* 2017;318(15):1427-28) ha mostrato l'uso di IPP o anti-H₂ nel 10% circa e, solo con IPP, un'associazione con aumento di fratture con chiaro effetto-dose in base alla durata d'impiego nei primi 6 mesi di vita. Tale associazione è stata riscontrata a una distanza mediana di 5,8 anni dall'uso di IPP.
50. Si riportano le conclusioni di una recente simulazione: «Overall [...] the present lack of knowledge on exogenous boosting results in large uncertainty on the quantitative impact of varicella vaccination on HZ epidemiology. In particular, its expected negative effect is predicted to be much more dramatic under the progressive immunity formulation. These findings reinforce the need for further research to elucidate the immune and pathogenetic mechanisms of VZV and the opportunity of **applying the precautionary principle before further mass varicella immunization programs are set out**».⁵¹
51. Guzzetta G, Poletti P, Merler S, Manfredi P. The Epidemiology of Herpes Zoster After Varicella Immunization Under Different Biological Hypotheses: Perspectives From Mathematical Modeling. *Am J Epidemiol* 2016;183(8):765-73.
52. World Health Organization. WHO global report: mortality attributable to tobacco. 2012. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/rep_mortality_attributable/en/
53. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D et al. Smoking and mortality – beyond established causes. *N Engl J Med* 2015;372(7):631-40.
54. World Health Organization. Second-hand tobacco smoke. Global Health Observatory (GHO) data 2017. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/gho/phe/second-hand_smoke/en/
55. Lee CC, Middaugh NA, Howie SRC, Ezzati M. Association of secondhand smoke exposure with pediatric invasive bacterial disease and bacterial carriage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2010;7(12):e1000374.
56. Jayasekara H, MacInnis RJ, Hodge AM et al. Alcohol consumption for different periods in life, intake pattern over time and all-cause mortality. *J Publ Health (Oxf)* 2015;37(4):625-33.
57. Stockwell T, Zhao J, Panwar S, Roemer A, Naimi T, Chikritzh T. Do "Moderate" Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality. *J Stud Alcohol Drugs* 2016;77(2):185-98.
58. International Agency for Cancer Research. Evaluate consumption of red meat and processed meat. IARC Monographs Volume 114. Lyon, IARC, 2015. Disponibile all'indirizzo: http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2015/redmeat_mono114.php
59. Etemadi A, Sinha R, Ward MH et al. Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP Diet and Health Study: population based cohort study. *BMJ* 2017;357:j1957.
60. 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):1029-1056.
61. 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.
62. 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.
63. Ip S, Chung M, Raman G et al. Breastfeeding and Maternal and Infant Health Outcomes in Developed Countries. Evidence Report/Technology Assessment 2007 n.153. Disponibile all'indirizzo: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.182.8429&rep=rep1&type=pdf>
64. Ekelund U, Ward HA, Norat T et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2015;101(3):613-21.
65. Hupin D, Roche F, Gremeaux V et al. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;49(19):1262-67.
66. Donzelli A. La popolazione è allarmata da continue notizie di casi di "meningite" riportati dai media, e dall'alta mortalità dei soggetti colpiti. Oltre alla vaccinazione, vi sono misure aggiuntive efficaci per prevenire le infezioni in generale e la relativa mortalità? *Pillole di buona pratica clinica* n. 143. Milano, Fondazione "Allineare Sanità e Salute" Editore, 2017.
67. Donzelli A. Misure aggiuntive per prevenire morti da infezioni. *Pillole di educazione sanitaria* n. 124. Milano, Fondazione "Allineare Sanità e Salute" Editore, 2017.