

Vaccinazioni pediatriche: le domande difficili

Autore: Franco Giovanetti

Dirigente medico Dipartimento di Prevenzione ASL CN2 Alba Bra Regione Piemonte

Il contenuto del presente documento può essere liberamente riprodotto, purché sia citata la fonte.

1^a edizione: gennaio 2015

Questo fascicolo ha la sua origine in un precedente documento informativo sulle vaccinazioni pediatriche, dal titolo "Vaccinazioni: le risposte alle domande più frequenti dei genitori" scritto insieme al **dr. Giovanni Ara**, collega e amico prematuramente scomparso nel 2014.

Rispetto alla versione precedente sono stati introdotti numerosi aggiornamenti e alcune parti sono state ampliate, mentre altre sono state eliminate o ridotte al fine di non appesantire l'esposizione.

Dichiarazione dell'autore in merito a possibili conflitti d'interesse

L'Autore non ha rapporti economici di alcun tipo con aziende farmaceutiche. Negli ultimi 10 anni ha sporadicamente accettato inviti da Wyeth (ora Pfizer), Sanofi Pasteur, Novartis Vaccines e GSK per la partecipazione a convegni, nel pieno rispetto delle regole vigenti nella Regione Piemonte in tema di partecipazione dei singoli dipendenti del SSN ad eventi formativi esterni all'Azienda Sanitaria Locale di appartenenza.

INTRODUZIONE

E' meglio contrarre la malattia naturale o effettuare la vaccinazione? Perché si vaccina contro malattie ormai scomparse in Italia? I vaccini sono sicuri? Sono efficaci? Come arrivare ad una scelta consapevole, quali strumenti abbiamo a disposizione per scegliere tra vaccinare o non vaccinare? Per affrontare questi problemi con razionalità è necessario porre sul piatto della bilancia tutte e due le possibilità, confrontando serenamente e senza preconcetti i rischi ed i benefici di entrambe le scelte.

Questo documento è stato scritto per aiutare i genitori che desiderano approfondire il tema delle vaccinazioni pediatriche. Sicuramente vi sarete accorti che su questo argomento circolano moltissime informazioni tra loro contrastanti e di conseguenza è del tutto normale che un genitore sia dubbioso, preoccupato, o persino spaventato.

Scrivendo o parlando di vaccinazioni, spesso si commette un errore fondamentale: confondere i fatti con le opinioni. In questa materia le scelte dovrebbero basarsi sull'esame razionale dei fatti, non sulle opinioni di questo o quel personaggio più o meno noto o percepito come autorevole. Il presente documento si basa sui fatti e sui dati scientifici. Le fonti sono costituite da articoli pubblicati su riviste scientifiche internazionali. I riferimenti bibliografici sono riportati nel testo in corsivo tra parentesi, nel modo seguente: (*Autore anno di pubblicazione*). La bibliografia è in fondo al fascicolo.

Per non appesantire il testo, le manifestazioni delle singole malattie prevenibili con i vaccini non sono descritte nei dettagli. Per una descrizione dettagliata sui segni, i sintomi e le complicanze delle malattie, si rimanda agli opuscoli che le singole Regioni e le ASL mettono a disposizione su Internet o inviano per posta alle famiglie. Su Internet, molte informazioni sono disponibili nei siti www.vaccinarsi.org e www.genitoripiu.it.

1. Il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e sociali di una popolazione è sufficiente per far scomparire le malattie?

Alcuni pensano che le attuali elevate condizioni di nutrizione e di igiene della nostra popolazione e, più in generale, dei Paesi sviluppati, di per sé costituiscano un ostacolo alla diffusione delle malattie infettive o al manifestarsi delle complicazioni che a queste malattie possono far seguito. C'è chi ritiene che la scomparsa di malattie come la poliomielite o la difterite nei Paesi sviluppati non sia dovuta alla vaccinazione, ma alle migliorate condizioni di vita. Questa tesi resiste alla prova dei fatti? La risposta è no.

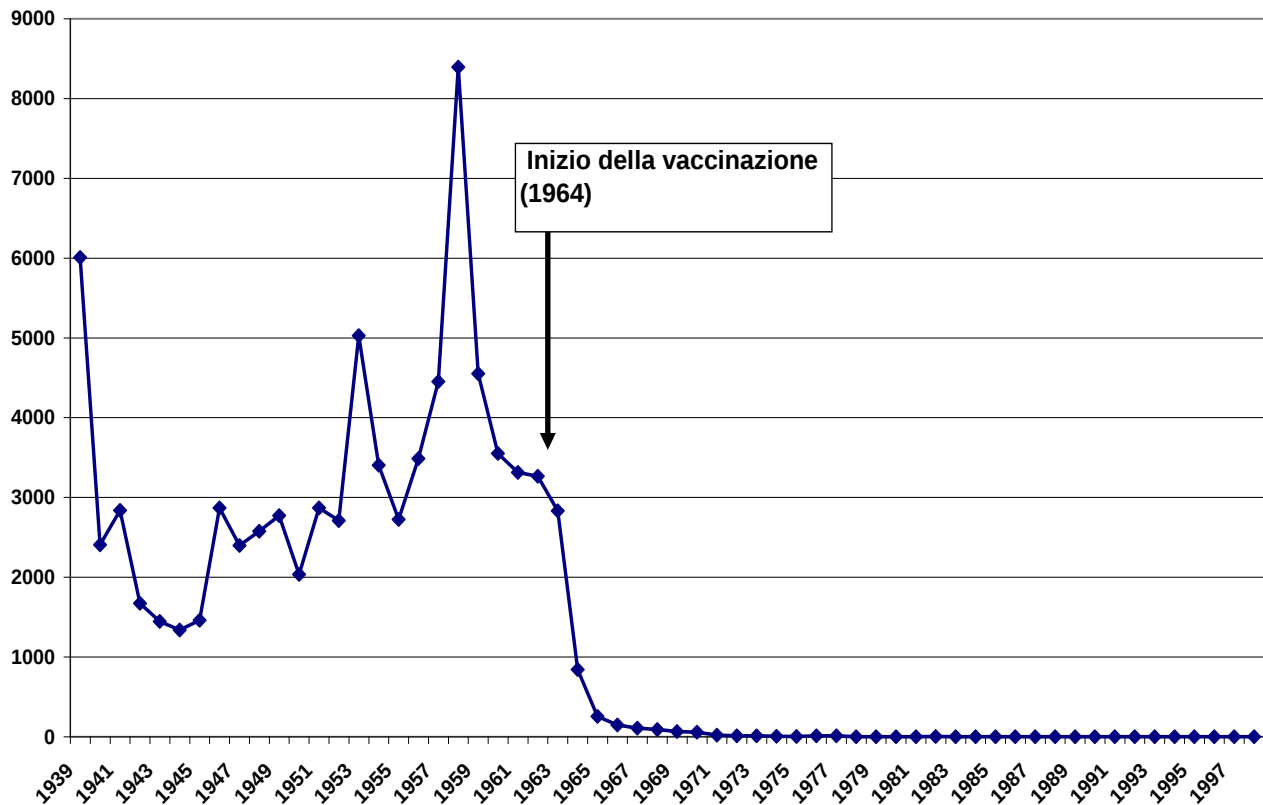
Naturalmente le migliorate condizioni di vita possono, insieme a fattori demografici (famiglie meno numerose, diminuzione della natalità), spiegare solo in parte la scomparsa o la diminuzione di alcune malattie in Occidente. Le cose in realtà non sono così semplici come a volte vengono raccontate.

Se andiamo a leggere la storia della poliomielite, troviamo un'informazione che può sembrare sorprendente: **la diffusione della polio è stata addirittura favorita dal miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie**. Prima del ventesimo secolo, quasi tutti i bambini andavano incontro all'infezione da virus polio nei primi mesi di vita; in quel periodo erano ancora protetti dagli anticorpi materni trasmessi durante la gravidanza attraverso la placenta e di conseguenza non sviluppavano la malattia paralitica. Si tratta di anticorpi che non durano a lungo, poiché dopo i primi mesi di vita diminuiscono gradualmente sino a scomparire. La malattia era nota anche nell'antichità, come testimonia una stele egizia, ma non raggiungeva proporzioni di tipo epidemico.

Che cosa è accaduto nel ventesimo secolo? Il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie ha portato ad un aumento dell'età in cui i bambini incontravano per la prima volta il virus polio, sicché al momento dell'esposizione al virus i bambini non erano più protetti dagli anticorpi materni. Ecco perché nei Paesi occidentali le epidemie di poliomielite sono emerse con così grande violenza proprio nel ventesimo secolo, si sono susseguite sino alla fine degli anni '50 e l'inizio degli anni '60, e sono cessate soltanto dopo l'inizio delle campagne di vaccinazione antipolio (*De Jesus 2007*).

2. Com'è scomparsa la poliomielite in Italia?

Nel grafico seguente, a sinistra (verticalmente) è riportato il numero di casi di poliomielite notificati ogni anno in Italia; in basso (orizzontalmente) sono riportati gli anni dal 1939 al 1995 e oltre (dati dell'Istituto Superiore di Sanità). L'inizio della vaccinazione estesa a tutti i bambini risale alla primavera del 1964 (*Assael 1995*). Nel 1963 i casi di poliomielite erano stati 2.830; nel 1964 erano già scesi a 842; nel 1965 erano 254; nel 1966 erano 148 e così via sino ad arrivare a 0 casi a partire dagli anni 80.



Potete osservare che il numero di casi di polio si è ridotto di 10 volte in soli 2 anni (da 2.830 nel 1963 a 842 nel 1964). La vaccinazione dei bambini è iniziata nella primavera del 1964. Se la scomparsa della polio in Italia fosse stata conseguente al miglioramento delle condizioni igieniche, la diminuzione dei casi di malattia si sarebbe verificata gradualmente, senza bruschi cambiamenti.

I dati epidemiologici indicano che in Italia la poliomielite non è scomparsa per il miglioramento delle condizioni igieniche, ma a causa del programma di vaccinazione iniziato nel 1964. A questo proposito, avrete notato che **in alcuni grafici presentati da oppositori delle vaccinazioni, l'introduzione della vaccinazione polio in Italia viene fatta risalire al 1967 per far credere che, al momento dell'introduzione della vaccinazione, questa malattia stesse già scomparendo spontaneamente**, a causa del miglioramento delle condizioni igieniche della popolazione. In realtà l'inizio della vaccinazione antipolio risale, come già detto, al 1964: in un anno furono vaccinati 7 milioni di bambini (*Assael, 1995*).

Solo tre anni più tardi, ossia nel 1967, una legge introdusse l'obbligo della vaccinazione antipolio, ma nel frattempo i bambini vaccinati erano già milioni, ed ecco spiegata la grande diminuzione dell'incidenza della malattia nel periodo 1964-1967: la polio non è scomparsa da sola.

3. E' possibile che la poliomielite si diffonda in un Paese sviluppato, ad elevato livello igienico sanitario?

La risposta si trova nell'epidemia di polio occorsa in Olanda nel 1992. In Olanda i membri di una piccola comunità religiosa, la Chiesa Olandese Protestante Riformata, rifiutano di vaccinare i propri figli. Nel

1992 diversi bambini e anche alcuni adulti vennero colpiti dalla poliomielite, per un totale di 72 casi; 2 morirono e 59 restarono paralizzati per sempre (Oostvogel 1994).

Il virus della polio che diede origine all'epidemia olandese venne introdotto o da portatori con infezioni asintomatiche o da alimenti, entrambi provenienti da Paesi dove la polio era endemica (probabilmente l'India). Si verificò un solo caso tra gli altri olandesi non appartenenti a quella comunità, poiché in Olanda quasi il 100% dei bambini era vaccinato.

In alcuni libri e siti internet contrari alle vaccinazioni, è scritto che l'epidemia olandese ha riguardato esclusivamente i membri di una comunità religiosa che aveva rifiutato la vaccinazione e viveva in precarie condizioni igieniche.

Realmente quella comunità religiosa viveva in precarie condizioni igieniche? Per rispondere diamo uno sguardo alla distribuzione dei suoi membri in Olanda.

In uno degli studi che hanno descritto l'epidemia (Conyn-van Spaendonck 1996), è riportata una mappa che mostra la distribuzione dei membri della Chiesa Olandese Protestante Riformata nel territorio olandese. Non posso riprodurla per ragioni di copyright, ma l'articolo di Conyn-van Spaendonck e collaboratori è accessibile liberamente su Internet tramite il link:

<http://aje.oxfordjournals.org/content/143/9/929.long>.

Osservando la mappa è piuttosto difficile pensare che nel 1992, in una Nazione sviluppata e civile come l'Olanda, una così grande porzione di territorio fosse abitata da persone che vivono in precarie condizioni igieniche.

Come ulteriore verifica, ho scritto al Dr. Paul Oostvogel, uno degli epidemiologi che a suo tempo avevano studiato l'epidemia di polio in Olanda.

Ecco la sua risposta (E-mail del 30 aprile 2014).

<Non vi è alcuna indicazione che le condizioni sanitarie di quella specifica popolazione siano diverse dalla popolazione olandese in generale. Una delle caratteristiche che spiegano l'epidemia in questa popolazione è che i suoi membri sono socialmente collegati in tutto, anche al di fuori dei Paesi Bassi (es. Canada): essi tendono a frequentare le stesse scuole, partecipare alle stesse riunioni, sposarsi tra di loro, riunirsi per dei festeggiamenti.

L'unica causa dell'epidemia è lo stato di immunizzazione in una parte considerevole di questa specifica popolazione. Il rifiuto delle vaccinazioni per motivi religiosi è ancora un problema di salute pubblica olandese illustrato dai più recenti focolai di morbillo nei Paesi Bassi. Monitoriamo con attenzione la potenziale reintroduzione del poliovirus selvaggio, soprattutto in questa comunità>.

4. Che cosa ci insegna l'epidemia olandese di poliomielite?

I virus polio possono essere reintrodotti in popolazioni ad elevato livello igienico-sanitario e possono dar luogo ad epidemie se la percentuale dei vaccinati (la c.d. copertura vaccinale) scende al di sotto di un determinato livello critico. Più una malattia è contagiosa, più alta deve essere la copertura vaccinale necessaria ad impedire le epidemie.

La poliomielite esiste ancora, anche se i casi a partire dal 1988 sono diminuiti di oltre il 99%. Tale riduzione è il risultato dello sforzo globale per debellare la malattia. Oggi solo in 3 Paesi la polio è ancora endemica: Nigeria, Pakistan e Afghanistan. L'India, a seguito di un programma di vaccinazione intensivo, nel gennaio 2014 è stata dichiarata libera dalla polio.

Nonostante i progressi compiuti, la malattia non può dirsi sconfitta fino a quando nel mondo anche un solo bambino è infettato dal poliovirus.

Il poliovirus può essere facilmente importato in un paese libero dalla polio e può diffondersi rapidamente tra le popolazioni non immunizzate.

5. Le malattie scomparse nei Paesi sviluppati potrebbero ritornare?

Come avete letto, il dr. Oostvogel nella sua risposta fa un cenno alla potenziale reintroduzione del poliovirus selvaggio in un Paese sviluppato come l'Olanda.

Esiste davvero questa possibilità? Esaminiamo i dati.

In Europa, 11.5 milioni di bambini e giovani non sono vaccinati contro la poliomielite, e la loro distribuzione in base all'età è come segue (*ECDC 2013*):

Fascia d'età	Non vaccinati (in milioni)
0 - 9	2.3
10 - 19	2.7
20 - 29	6.5
Totale 0 - 29	11.5

Tra questi, sicuramente una piccola porzione non è vaccinata a causa di controindicazioni specifiche, ma è lecito supporre che una parte considerevole non sia stata vaccinata per libera scelta dei loro genitori. E' noto che, per varie ragioni, il rifiuto delle vaccinazioni sia in crescita nei Paesi sviluppati.

Sino a tempi recenti il rischio di un ritorno della polio in Europa era ritenuto basso, ma due fatti hanno modificato il giudizio della comunità scientifica.

Il primo fatto è il ritorno del poliovirus in Israele. Il poliovirus selvaggio di tipo 1 (WPV1) è stato isolato in numerosi campioni di acque reflue (raccolti nel 2013) provenienti da vari siti di campionamento in Israele (*Manor 2014*).

La maggior parte dei campioni positivi per WPV1 è stata riscontrata nel sud di Israele. Tutti i virus sono stati rilevati solo in acque reflue e non sono stati riportati casi di polio paralitica.

Le analisi genetiche hanno evidenziato delle analogie tra il poliovirus isolato in Israele e quello reperito nel dicembre 2012 in Egitto nelle rete fognaria del Cairo. A sua volta quest'ultimo virus è analogo a quello circolante in Pakistan, una delle tre Nazioni in cui la poliomielite è ancora endemica (le altre due sono la Nigeria e l'Afghanistan).

Il secondo fatto è il focolaio di paralisi flaccida acuta da poliovirus selvaggio identificato a Deir-ez-Zor, Siria, con 36 casi di paralisi flaccida (dato aggiornato al 07.01.2015, fonte OMS):

<http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx>.

Per la maggior parte si è trattato di bambini di età inferiore ai due anni, non vaccinati o vaccinati in modo incompleto, verosimilmente a causa dell'interruzione della distribuzione dei vaccini come conseguenza della guerra civile: infatti la copertura vaccinale (ossia la percentuale dei vaccinati) in Siria è scesa dal 91% nel 2010 al 68% nel 2012.

Considerando che vi sono circa 100 infezioni da poliovirus per ogni caso di paralisi flaccida, si può dedurre che in Siria nel 2013 vi sia stata una forte circolazione del poliovirus selvaggio.

I poliovirus sono altamente contagiosi: i soggetti infettati diffondono le particelle virali con due modalità, ossia con le feci e attraverso le prime vie respiratorie (mucosa naso-faringea). La prima modalità è comune nei Paesi in via di sviluppo, mentre la seconda prevale nei Paesi con elevati standard d'igiene.

In Europa la copertura vaccinale non è ovunque ottimale e in tutti i Paesi esistono porzioni di popolazione non vaccinata più o meno ampie (*ECDC 2013*). Inoltre la qualità della sorveglianza dei poliovirus in Europa appare complessivamente scarsa, sicché vi sono intere aree in cui i poliovirus potrebbero circolare per un certo tempo, prima di essere rilevati.

6. E per quanto riguarda la difterite?

Nel periodo precedente all'introduzione del vaccino difterico, l'incidenza della difterite era elevata e la malattia rappresentava una causa importante di morte in età pediatrica.

A partire dal 1892 si è iniziato a curare i malati di difterite con l'antitossina, sia negli Stati Uniti sia in Europa. Questo fatto spiega la diminuzione delle morti per difterite registrata in vari Paesi tra la fine del 19° secolo e i primi decenni del 20°. Stiamo parlando dell'antitossina, non del vaccino. L'antitossina è un concentrato di anticorpi di origine animale, diretto contro la tossina difterica. Si tratta di anticorpi che non servono per prevenire la malattia, ma per curarla, in quanto neutralizzano la tossina difterica. Il vaccino invece è costituito da anatossina difterica (o tossoide difterico), ossia una variante non tossica della tossina difterica, in grado di far produrre al nostro sistema immunitario anticorpi specifici, che proteggono dalle manifestazioni della malattia.

L'uso dell'antitossina spiega perché i grafici che riportano l'andamento dei decessi dovuti alla difterite mostrano una loro considerevole diminuzione ben prima dell'introduzione della vaccinazione.

Tuttavia quando si parla di malattie prevenibili con una vaccinazione sarebbe estremamente riduttivo considerare soltanto il numero dei decessi. Dobbiamo aver presenti anche le complicazioni: in particolare sono molto severe quelle che colpiscono il cuore (miocardite), il sistema nervoso (paralisi), le vie respiratorie (ostruzione dovuta alla presenza delle pseudomembrane nella faringe).

Da tempo la difterite è diventata una malattia rara nei Paesi sviluppati. E' tuttavia da segnalare una grave epidemia nella Federazione Russa a partire dal 1990, che successivamente si è diffusa in tutti i Paesi dell'ex Unione Sovietica: sono stati segnalati 200.000 casi di difterite, che provocò quasi 6.000 morti. Solo tra il 1992 ed il 1995 nell'ex Unione Sovietica vennero notificati oltre 125.000 casi di difterite, con 4.000 morti (*Dittmann 1997*).

Si pensa che diversi fattori abbiano contribuito all'epidemia russa:

- l'inadeguata immunità sia tra i bambini sia tra gli adulti
- il ritardo nel riconoscimento dell'epidemia e nella risposta da parte delle istituzioni sanitarie
- le condizioni sociali della popolazione che hanno facilitato la sua diffusione una volta che l'epidemia è iniziata.

L'infezione è diffusa da portatori asintomatici di *Corynebacterium diphtheriae* (il germe responsabile della malattia) a livello della faringe. La trasmissione avviene per via respiratoria. Esiste anche una forma cutanea, che si trasmette per contatto diretto con persone infette.

7. In Europa la difterite è attualmente una malattia molto rara: significa che il batterio responsabile è scomparso?

Per rispondere alla domanda dobbiamo cercare i dati sulla presenza di eventuali portatori. Uno studio relativo a due soli anni (2007 e 2008) dimostra che il germe responsabile della difterite continua a circolare in Europa, soprattutto in alcuni Paesi dell'Est (Lettonia e Lituania) dove è stato identificato lo stesso tipo batterico che aveva causato l'epidemia in Russia: si tratta di una variante particolarmente virulenta e aggressiva di *Corynebacterium diphtheriae* (*Wagner 2011*).

La circolazione del batterio difterico è limitata dal fatto che la maggior parte dei bambini europei è vaccinata. In questo modo viene tenuto sotto controllo un evento naturale che trasforma il batterio difterico da un quasi pacifico germe colonizzatore delle prime vie respiratorie ad un killer aggressivo. Questo evento è innescato da un virus, il fago beta, che infetta la cellula batterica inserendo in *Corynebacterium diphtheriae* il suo materiale genetico. Il batterio così trasformato diventa un produttore di tossina difterica. I ceppi batterici produttori di tossina difterica acquisiscono un vantaggio selettivo, poiché vengono più facilmente trasmessi da persona a persona. Il vaccino difterico è diretto contro la tossina: di conseguenza, in presenza di una elevata percentuale di vaccinati nella popolazione,

Corynebacterium diphtheriae perde il vantaggio selettivo che aveva acquisito in precedenza e i ceppi che producono tossina si riducono sino quasi a scomparire, ma pronti a tornare in gioco se si smettesse di vaccinare (Guilfoile 2009).

8. E' vero che il tetano è diventato una malattia dell'anziano?

Il germe del tetano si trova ovunque; la sua straordinaria sopravvivenza è dovuta al fatto che questo batterio produce delle spore, che resistono sia ai comuni disinfettanti sia al calore.

Se una spora, penetrando in una ferita anche piccolissima, trova delle condizioni di carenza di ossigeno (come può verificarsi in presenza di lembi necrotici o tessuti poco irrorati dal sangue), si apre. Da quel momento il batterio produce una tossina molto potente, la tossina tetanica che provoca delle contrazioni muscolari, incompatibili con la vita in circa il 50% dei casi. In diversi casi la ferita d'ingresso è così piccola che non è possibile rintracciarla sul corpo della persona ammalata.

Questa infezione non verrà mai eradicata, perché non avremo mai la possibilità di eliminare le spore dal terreno e più in generale dall'ambiente in cui viviamo.

In Italia si verificano ancora mediamente sessanta casi di tetano all'anno, generalmente in persone anziane non vaccinate o vaccinate in modo incompleto; negli anni '70 il 50-60% delle persone colpite dal tetano moriva, tuttavia questa percentuale è scesa al 40% negli anni '90 (Mandolini 2002), verosimilmente grazie alle moderne tecniche di rianimazione.

Tra le 292 segnalazioni di casi relative agli anni 1998-2000, 181 casi (62%) riportano informazioni relative allo stato vaccinale. Soltanto il 9,9% dei casi dei quali è noto lo stato vaccinale risulta vaccinato (Mandolini 2002), ma in questi soggetti non è noto quanto tempo fosse trascorso dall'ultimo richiamo, mentre questo è un dettaglio importante, visto che sono necessari richiami su base decennale per mantenere la protezione contro il tetano.

Il tetano si è ridotto notevolmente in Italia a partire dal 1968, anno dell'introduzione della vaccinazione obbligatoria in Italia.

Nel 2006 in Piemonte un bambino di 34 mesi si è ammalato di tetano (Giovanetti, Pellegrino 2007).

In precedenza, all'età di circa due mesi, aveva ricevuto una sola dose del vaccino antitetanico contenuto nel vaccino esavalente. I genitori avevano successivamente rifiutato di proseguire il ciclo vaccinale a causa di una dermatite atopica (eczema atopico) che si era manifestata alcuni giorni dopo la prima dose del vaccino.

In realtà non esistono prove che la dermatite atopica possa essere causata o aggravata dalla vaccinazione, e infatti questo disturbo non è considerato una controindicazione alle vaccinazioni pediatriche. In passato la dermatite atopica era una controindicazione per il vaccino contro il vaiolo (Reynolds 1958), che tuttavia non è più somministrato da decenni ed era completamente differente dai vaccini attualmente in uso.

La prima dose del vaccino contro il tetano non è in grado di assicurare una protezione.

Normalmente solo 2-4 settimane dopo la seconda dose la concentrazione di anticorpi contro il tetano supera la concentrazione protettiva minima. Infine, solo la terza dose induce un'elevata produzione di anticorpi specifici, in grado di assicurare la protezione.

Nel giugno del 2006 il bambino si è ferito al pollice sinistro con un cancello di ferro. La ferita, che non era grave e non ha richiesto l'ospedalizzazione, è stata pulita e medicata in modo appropriato. Dopo 14 giorni sono comparsi i sintomi del tetano, che ha richiesto un ricovero nell'Unità di rianimazione di un ospedale pediatrico.

Dopo essere stato dimesso dall'ospedale, il bimbo ha continuato il normale ciclo delle vaccinazioni pediatriche senza sviluppare alcuna reazione.

Poiché sono circolate alcune versioni inesatte dell'accaduto, diffuse da persone che evidentemente non conoscevano il caso, sono necessarie alcune precisazioni:

- **non è vero che la ferita non era stata né pulita né medicata adeguatamente:** in realtà il giorno stesso dell'infortunio, il bambino è stato portato dai genitori nel Pronto Soccorso dell'ospedale di zona, dove il medico di turno ha trattato adeguatamente la ferita e ha prescritto un antibiotico e un antidolorifico da somministrare a casa;

- **non è vero che solo 3 giorni dopo essersi ferito il bambino era stato portato al Pronto Soccorso e medicato:** in realtà, come già detto, il bambino è stato trattato in Pronto Soccorso il giorno stesso dell'infortunio;

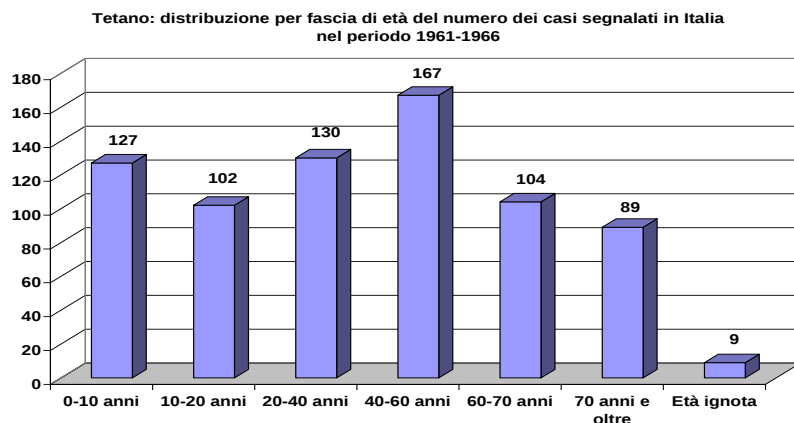
- **non è vero che la ferita presentava necrosi (morte del tessuto):** in realtà si trattava di una lacerazione a carico della parte apicale del pollice, dovuta alla compressione operata da un cancello metallico. Nella sede della lesione era presente edema (gonfiore), com'è normale che accada per traumi di questo tipo. Se la ferita fosse stata necrotica, il medico lo avrebbe sottolineato nel referto, anche perché il trattamento avrebbe richiesto una procedura più complessa;

- **non è vero che il caso non risulta al Ministero della Salute:** in realtà, per ragioni che ignoro, il caso è stato registrato dal Ministero della Salute l'anno successivo, nonostante fosse stato tempestivamente segnalato. Sono quindi due i casi pediatrici di tetano ufficialmente segnalati in Italia nel periodo 2001-2010, quello piemontese ed un altro caso occorso in Toscana nel 2008. Di recente si è scoperto che **in realtà i casi di tetano nella fascia d'età da 0 a 15 anni, sempre nel periodo 2001-2010, sono stati 8:** i due notificati e altri sei la cui segnalazione non è stata effettuata (o che, per varie possibili ragioni, potrebbe non essere pervenuta agli organi competenti). Questo dato è stato ottenuto attraverso l'analisi delle SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera) ed è riportato in uno studio pubblicato nel 2014 (*Filia 2014*);

- **non è vero che il bambino fosse un nomade:** in realtà il bambino non apparteneva ad alcuna minoranza etnica.

C'è chi sostiene che il tetano sia una malattia degli anziani e che quindi i bambini non corrano rischi. In base a questa tesi, gli anziani si ammalano più facilmente perché in età avanzata il sistema immunitario ha una diminuita funzionalità. Come prova viene portato il fatto che attualmente in Italia il tetano colpisce quasi esclusivamente persone anziane.

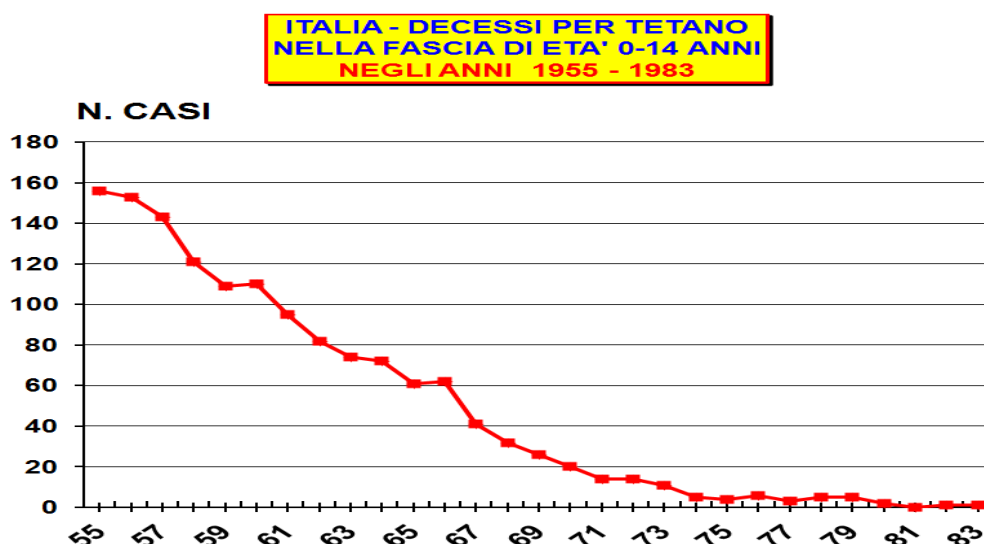
Se questa tesi fosse corretta, anche prima dell'introduzione della vaccinazione tetanica nei bambini (1968), i casi di tetano avrebbero dovuto essere molto più frequenti tra gli anziani che tra i bambini e i giovani. Come sempre, per verificare la fondatezza di una tesi, occorre controllare i dati. Prima che fosse introdotta la vaccinazione su larga scala in Italia (1968), qual era l'età di coloro che si ammalavano di tetano? Il grafico che segue, ricavato dai dati nazionali delle notifiche di tetano, riporta il numero dei casi segnalati in Italia dal 1961 al 1966 (*Albano Salvaggio, 1987*), quindi pochi anni prima dell'introduzione della vaccinazione in età pediatrica.



Come si può osservare, i casi di tetano in età pediatrica e giovanile erano numerosi, mentre quelli dell'anziano costituivano una minoranza. Ciò significa che il tetano non è una malattia dell'anziano. Il fatto che attualmente il tetano colpisca quasi esclusivamente soggetti anziani è semplicemente un

effetto della vaccinazione: prima del 1968 erano vaccinate solo alcune categorie di persone, come i lavoratori maggiormente esposti al rischio di tetano e i militari. Molti tra gli attuali anziani non sono vaccinati o non hanno più effettuato richiami. E non a caso sono i più colpiti dal tetano. Un'ulteriore prova sta nel fatto che, tra gli anziani, il tetano sia più frequente nelle donne: per la precisione il 69% dei casi di tetano segnalati nel periodo 1971-2000 nelle persone di età superiore ai 64 anni riguarda il sesso femminile (Mandolini 2002). Il motivo è molto banale: un tempo le donne avevano poche occasioni di vaccinarsi in quanto erano meno frequentemente impiegate in attività lavorative a rischio di tetano ed erano escluse dall'arruolamento nelle Forze Armate.

Prima dell'introduzione della vaccinazione, non solo i bambini si ammalavano di tetano, ma i decessi per tetano da 0 a 14 anni erano piuttosto numerosi, come si può vedere nel seguente grafico (Fonte: ISTAT).



In conclusione, sebbene negli anni precedenti al 1968 fosse già in atto una diminuzione dei casi e dei decessi da infezione tetanica, probabilmente dovuta ad una maggiore attenzione al problema e all'uso routinario della profilassi post-esposizione (vaccino e immunoglobuline) somministrata in caso di ferita, dobbiamo osservare che **nel solo 1968 ben 32 bambini erano morti di tetano**. A partire da quell'anno, grazie alla vaccinazione, è iniziata – e si è compiuta nell'arco di pochissimi anni – una decisa riduzione sia dei casi sia dei decessi.

Casi di tetano pediatrico in realtà si verificano ancora nei Paesi sviluppati, come risulta da uno studio condotto negli Stati Uniti (Fair 2002).

Negli Stati Uniti l'ordinamento prevede tre tipi di esenzione dalle vaccinazioni: medica, religiosa (in 48 Stati) e filosofica (in 15 Stati).

Dal 1992 al 2000 sono stati riportati negli USA 386 casi di tetano, di cui 15 (3.9%) in soggetti di età inferiore ai 15 anni; 2 erano neonati; l'età media dei restanti 13 casi era di 9 anni (range= 3-14 anni). La madre di uno dei neonati non era vaccinata per ragioni filosofiche, l'altra aveva ricevuto solo 1 dose di vaccino 18 anni prima. Per entrambi i neonati si è trattato di un'infezione ombelicale, in uno dei due casi determinata dall'applicazione di argilla sul moncone. Per quanto riguarda gli altri 13 bimbi, solo due erano regolarmente vaccinati, tutti gli altri non avevano ricevuto neppure una dose di vaccino, alcuni per ragioni filosofiche, altri per motivazioni religiose. **Le lesioni che avevano determinato l'infezione tetanica erano molto varie**, comprendendo una puntura d'insetto, un morso di cane, nonché ferite occorse con varie modalità (puntura di filo metallico, abrasioni, ferita da moncone d'albero, da spina, da ramoscello, scheggia penetrata nel piede, lesione ungueale, lesione dovuta a un rastrello, ferita da taglio ad un dito, caduta di un blocco di calcestruzzo sul gomito).

Nessuno dei pazienti è deceduto. In 8 casi (53%) è stato necessario ricorrere alla ventilazione assistita e in 1 caso vi è stata perforazione del colon. Il decorso clinico del tetano è stato più grave nei bimbi non vaccinati. I due soggetti regolarmente vaccinati hanno invece avuto una forma di tetano meno severa, per loro non è stata necessaria la ventilazione assistita e la durata del ricovero è stata molto più breve.

Gli Autori dello studio sottolineano che: 1) tra i casi da loro esaminati, tutti i non vaccinati erano tali per motivazioni filosofiche o religiose, tranne la madre di uno dei neonati, un'immigrata messicana che aveva ricevuto solo una dose del vaccino; 2) la piccola percentuale di casi in soggetti vaccinati (rispetto alle decine di milioni di bambini che nel periodo in esame risultavano regolarmente vaccinati) riflette l'elevata efficacia del vaccino tetanico; inoltre l'indagine conferma quanto era stato osservato in studi precedenti circa la minore gravità clinica del tetano nei soggetti vaccinati; 3) come accade in tutti i sistemi di sorveglianza passiva, verosimilmente il numero dei casi notificati non riflette fedelmente il numero dei casi di tetano occorsi, che potrebbero essere più numerosi.

9. Perché si inizia a vaccinare subito dopo il compimento dei due mesi? Non è troppo presto?

Il programma di vaccinazione è iniziato a 2 mesi compiuti (ossia dal 60° giorno di vita) per tre ragioni:

- a 2 mesi il sistema immunitario del bambino è già in grado di rispondere alla vaccinazione;
- aspettare non serve ad aumentare la sicurezza dell'atto vaccinale;
- ogni ritardo nell'inizio delle vaccinazioni prolunga il periodo in cui il bambino è suscettibile alle infezioni prevenibili con il vaccino.

Un ritardo può comportare dei rischi. Per esempio, **sappiamo che la pertosse nel lattante si manifesta costantemente in modo atipico, con crisi di apnea**. Questo fatto rende la pertosse una malattia molto pericolosa, specialmente nei primi mesi di vita. Uno studio sui bambini da 6 a 24 mesi ha dimostrato che il rischio di ospedalizzazione è 10 volte più alto nei bambini mai vaccinati contro la pertosse rispetto ai bambini parzialmente o completamente vaccinati (*Stojanov 2000*).

Iniziare le vaccinazioni a due mesi non ha solo la funzione di proteggere il singolo bambino, ma serve anche a proteggere la collettività. In alcuni casi è necessario vaccinare un bambino alla nascita: ciò accade quando la mamma è portatrice del virus dell'epatite B, poiché l'infezione neonatale è associata ad un alto rischio di epatite cronica.

Supponiamo di non vaccinare nessun bambino in Italia per un anno.

La soglia epidemica, cioè il numero di bambini non protetti necessario perché inizi un'epidemia, corrisponde all'incirca al numero dei nuovi nati in un anno. Quindi, sospendendo totalmente le vaccinazioni, nell'arco di 12 mesi avremo accumulato un numero di bambini non protetti sufficiente ad iniziare un'epidemia, con le conseguenti complicanze e decessi.

10. Malattie precedentemente scomparse sono tornate in Paesi sviluppati?

Abbiamo già parlato dell'epidemia di poliomielite in Olanda. Andiamo ora a vedere che cosa è accaduto in Giappone nel 1974 (*Gangarosa 1998*). Quell'anno in Giappone si verificò il decesso di due lattanti vaccinati il giorno prima con il vecchio vaccino a cellule intere contro la pertosse. Per quanto non fosse accertata una relazione causale tra i due eventi, iniziò una campagna di stampa scatenata da un movimento ostile al vaccino, che sosteneva che tale vaccinazione fosse ormai inutile (perché la pertosse era diventata rara) e pericolosa.

In 2 anni il tasso di copertura del vaccino anti-pertosse (cioè la percentuale dei bambini vaccinati) scese dall'85% al 10%. Di conseguenza nel 1979 il Giappone fu colpito da un'epidemia di pertosse che provocò 13.000 casi e 41 morti. Nel 1981 (utilizzando il nuovo vaccino acellulare) il programma vaccinale riprese, ottenendo una rapida diminuzione dei casi di malattia e dei decessi.

L'attuale calendario di vaccinazione giapponese prevede l'inizio delle vaccinazioni a tre mesi di vita, come risulta dal calendario vaccinale pubblicato dall'Istituto Nazionale delle Malattie Infettive, organo scientifico del Ministero della Salute del Giappone:

<http://www.nih.go.jp/niid/images/vaccine/schedule/2014/EN20140401.pdf>

Fenomeni analoghi a quello descritto in Giappone avvennero in Svezia, Regno Unito e Federazione Russa, con decine di migliaia di casi di malattia e di ricoveri ospedalieri e centinaia di decessi (Gangarosa 1998).

11. I vaccini indeboliscono o sovraccaricano il sistema immunitario? La somministrazione contemporanea di più vaccini comporta dei rischi?

Alcuni ritengono che il sistema immunitario del bambino sia fragile. Ma se così fosse, gran parte dei neonati non sopravviverebbe alla moltitudine di virus, batteri e funghi che si trova a fronteggiare subito dopo la nascita. Alcuni oppositori delle vaccinazioni su questo punto si contraddicono: da una parte affermano che le infezioni come la pertosse, il morbillo e altre sono salutari perché rafforzano il sistema immunitario del bambino, dall'altra sconsigliano le vaccinazioni in quanto esse sollecitano il sistema immunitario. La contraddizione è ancora più evidente se si considera che la malattia naturale impegna il sistema immunitario molto di più della corrispondente vaccinazione. In realtà, non dovrebbe essere difficile cogliere la differenza tra la blanda infezione causata dal vaccino del morbillo (che quasi sempre decorre senza sintomi o con sintomi modesti quali un episodio febbrile alcuni giorni dopo la vaccinazione) e la malattia naturale: il morbillo provoca febbre elevata per alcuni giorni, esantema, congiuntivite e sono possibili complicazioni severe quali l'encefalite e la polmonite, che nei vaccinati non si verificano.

Il virus del morbillo produce una generalizzata immunosoppressione (con questo termine si intende un forte indebolimento delle difese immunitarie), **che può durare diverse settimane dopo la risoluzione della malattia.**

Il meccanismo con cui il morbillo indebolisce il sistema immunitario non è ancora del tutto chiaro, ma probabilmente il virus altera contemporaneamente diverse funzioni del sistema immunitario, rendendolo più vulnerabile alle infezioni (*de Vries 2014*). Di sicuro è costantemente rilevabile una diminuzione dei linfociti (un particolare tipo di globuli bianchi, fondamentale per la difesa dalle infezioni). Inoltre il virus del morbillo provoca un danno alle cellule epiteliali del tratto respiratorio, che di conseguenza risulta maggiormente esposto all'azione dei batteri nocivi (*Ludlow 2012*): la polmonite è una frequente complicazione del morbillo ed è responsabile della maggior parte delle morti associate a questa malattia (*Orenstein 2004*).

Si può quindi affermare che è **il morbillo a indebolire il sistema immunitario, mentre i vaccini lo rafforzano**, mettendo l'organismo nelle condizioni di combattere le infezioni.

Il neonato ha sviluppato la capacità di rispondere ad antigeni (con questo termine si indicano tutte le sostanze capaci di indurre una risposta immunitaria) prima ancora della nascita. Le cellule B e T (cellule fondamentali per la risposta immunitaria) sono presenti alla 14^a settimana di gestazione e sono già in grado di rispondere ad una grande varietà di antigeni; il feto tuttavia non utilizza questa potenzialità, non ne ha ancora bisogno perché, finché rimane nell'utero materno, viene a contatto con pochi antigeni. Rispetto a tale enorme massa di microorganismi, gli antigeni contenuti nei vaccini costituiscono un minimo "carico" per il sistema immunitario del bimbo: è stato calcolato che gli 11 vaccini che ogni lattante riceve contemporaneamente negli Stati Uniti, impegnano solo lo 0,1% del suo sistema immunitario (*Offit 2002*).

Si calcola che, come nell'adulto, anche nel bambino i recettori delle cellule T (cioè le porzioni delle cellule immunitarie che riconoscono e si legano agli antigeni dei virus e dei batteri) possano essere prodotti nella quantità di 10^{18} (= 1 seguito da 18 zeri) (*Strauss 2008*). Questo dato ci fa capire quanto grandi siano le potenzialità del nostro sistema immunitario.

Inoltre, **pur essendo aumentato il numero dei vaccini, con il passare degli anni è diminuito il numero degli antigeni somministrati** (*Offit 2002*); ciò è dovuto sia al fatto che il vaccino contro il vaiolo non viene più somministrato (in Italia, l'antivaiolosa è stata sospesa nel 1977 e definitivamente abrogata nel 1981, essendo il virus del vaiolo scomparso proprio grazie alla vaccinazione) sia al fatto che i vaccini sviluppati in questi ultimi anni sono tecnologicamente più evoluti, per es. il vecchio vaccino pertosse a cellula intera conteneva circa 3000 antigeni, l'attuale vaccino acellulare ne contiene 3.

Vediamo quanti antigeni per ogni dose di vaccino erano somministrati ai bambini italiani tra la fine degli anni '60 e la fine degli anni '70 del Novecento, a seconda del programma di vaccinazione utilizzato:

- bambino che riceveva le sole vaccinazioni all'epoca obbligatorie:

Vaccino	Numero di antigeni per dose
Difterite tetano	2
Vaiolo	198
Polio	15
Totale antigeni	215

- bambino vaccinato anche contro la pertosse (vaccino a cellula intera, all'epoca consigliato da una parte dei pediatri):

Vaccino	Numero di antigeni per dose
Difterite tetano pertosse a cellula intera	3002
Vaiolo	198
Polio	15
Totale antigeni	3215

Vediamo ora quanti antigeni per dose di vaccino riceve un bambino di oggi, vaccinato con esavalente e pneumococco nel primo anno di vita:

Vaccino	Numero di antigeni per dose
Difterite-Tetano-Pertosse acellulare	5
Epatite B	1
Polio	15
Haemophilus b	2
Pneumococco 13-valente	14
Totale antigeni	37

Nel secondo anno è prevista anche la somministrazione di una dose del vaccino morbillo-parotite-rosolia e meningococco. Il totale degli antigeni per dose di vaccino **nei primi due anni** di vita risulta quindi come segue:

Vaccino	Numero di antigeni per dose
Difterite-Tetano-Pertosse acellulare	5
Epatite B	1
Polio	15
Haemophilus b	2
Pneumococco 13-valente	14
Morbillo-Parotite-Rosolia	24
Meningococco C	2
Totale antigeni	63

Se i genitori decidono di vaccinare il loro bimbo anche contro il rotavirus e la varicella, dobbiamo aggiungere altri 16 e 69 antigeni per dose rispettivamente, per un totale di 148 antigeni per dose.

Riassumendo:

Epoca	Numero complessivo minimo di antigeni per dose di vaccino	Numero complessivo massimo di antigeni per dose di vaccino
Bambini nati anni '60 e '70	215	3215
Bambini di oggi	63	148

E allora perché qualcuno parla di bambini “troppo vaccinati”, quando appare evidente che il numero di antigeni attualmente somministrati è inferiore a quello che i bambini italiani ricevevano in passato?

Se le vaccinazioni fossero realmente in grado di indebolire o sovraccaricare il sistema immunitario, dovremmo osservare un aumento degli episodi infettivi dopo ogni vaccinazione. Per testare questa ipotesi sono stati condotti alcuni studi, e precisamente:

- uno studio condotto in Germania (*Otto 2000*) ha confrontato un gruppo di bambini vaccinati contro difterite, pertosse, tetano, poliomielite e Haemophilus b durante il terzo mese di vita ed un gruppo di bambini della stessa età che avevano iniziato le vaccinazioni dopo il terzo mese. Il gruppo vaccinato durante il terzo mese non ha presentato una maggiore frequenza di malattie infettive. Al contrario, la frequenza di infezioni è risultata significativamente ridotta;
- uno studio condotto in Gran Bretagna (*Miller 2003*) ha valutato se nelle 12 settimane seguenti alla somministrazione del vaccino morbillo-parotite-rosolia fosse riscontrabile un aumento di frequenza delle infezioni batteriche invasive e della polmonite: nei bambini esaminati (di età 12-23 mesi) e nel periodo considerato (dal 1991 al 1995) non è stato osservato alcun aumento delle ospedalizzazioni nel periodo successivo alla vaccinazione;
- uno studio effettuato in Danimarca (*Hviid 2005*) su tutti i bambini nati dal 1990 al 2001 (più di 800.000 soggetti) ha messo in relazione tutte le vaccinazioni pediatriche somministrate e i ricoveri in ospedale per alcune importanti infezioni quali polmonite, setticemia, infezioni virali del sistema nervoso, meningite, polmonite, infezioni diarroiche e del tratto respiratorio superiore. Non è stato riscontrato alcun aumento di infezioni in seguito alla somministrazione dei vaccini pediatrici, compresi i vaccini costituiti da più componenti (come ad esempio gli esavalenti);
- uno studio su mezzo milione di bambini, ancora una volta in Danimarca, ha rilevato una diminuzione dei ricoveri per qualsiasi tipo di infezione nei bambini di recente vaccinati contro morbillo-parotite-rosolia (*Sørup 2014*).

Come si spiegano queste osservazioni? Si è ipotizzato che determinati vaccini operino una non specifica stimolazione del sistema immunitario, che si traduce in una diminuita suscettibilità alle infezioni (*Goldblatt 2014*): come potete comprendere, è esattamente il contrario di ciò che affermano gli oppositori delle vaccinazioni, i quali sono convinti che i vaccini indeboliscano il sistema immunitario.

La conclusione è che le vaccinazioni del bambino non indeboliscono né sovraccaricano il sistema immunitario.

12. Più vaccini somministrati insieme significa più rischi?

Se davvero i vaccini indebolissero o compromettessero il sistema immunitario, ci si aspetterebbe una minore risposta immunitaria (sotto forma di una minor quantità di anticorpi prodotti) in seguito alla

somministrazione di più vaccini contemporaneamente, rispetto alla somministrazione di un vaccino per volta.

Invece non è così: gli studi clinici dimostrano che la somministrazione contemporanea del vaccino esavalente (contenente gli antigeni di difterite, tetano, pertosse, polio, Haemophilus b, epatite B) e del vaccino 13-valente contro lo pneumococco, oltre a non determinare un aumento degli effetti collaterali severi, non produce una risposta inferiore rispetto alla somministrazione separata dei due vaccini (*Esposito 2010*). Lo stesso accade con gli altri vaccini (morbillo-parotite-rosolia, meningococco C etc.) del calendario di vaccinazione dell'infanzia (*Miller 2011*).

E' vero invece che la somministrazione contemporanea di più vaccini può provocare un aumento sia delle reazioni locali (ossia gonfiore, arrossamento e dolore nella sede di somministrazione del vaccino) sia generali (soprattutto la febbre); tuttavia tale inconveniente è ampiamente compensato dalla riduzione degli accessi al servizio vaccinale, con conseguente minore stress per il bambino.

13. Come viene valutata la sicurezza dei vaccini?

Quando diciamo che un vaccino è sicuro, che cosa intendiamo realmente? Se ci pensiamo bene, molte controversie sui vaccini ruotano intorno alla definizione di "vaccino sicuro".

Se con questo termine intendiamo un prodotto che è totalmente esente da effetti collaterali, allora nessun vaccino è sicuro al 100%.

Esattamente come nessuna attività umana è sicura: un certo rischio, per quanto piccolo, esiste in tutte le nostre attività. Anche l'ambiente percepito come più sicuro, ossia la nostra casa, comporta un rischio: si stima che in Italia ogni anno più di 4.000 persone muoiano per incidenti domestici. Se invece per "sicuro" si intende un vaccino che solo molto raramente o eccezionalmente può provocare degli effetti collaterali seri e tuttavia questi sono considerati accettabili, proprio perché quel vaccino difende da un pericolo più grande, rappresentato dalla malattia, allora siamo di fronte ad una definizione più aderente alla realtà.

Un'affermazione ricorrente degli oppositori delle vaccinazioni è che non ci sono studi che valutano la sicurezza dei vaccini, oppure – se questi studi esistono – sono insufficienti. Questa è un'opinione, ma quali sono i fatti?

La realtà è che le grandi controversie sulla sicurezza dei vaccini sono tutte state indagate per mezzo di studi approfonditi: questi studi sono stati pubblicati, pertanto chiunque può leggerli e valutarli.

Gli studi sono stati intrapresi anche nei casi in cui le ipotesi da verificare erano fragili dal punto di vista scientifico (come nel caso della controversia sull'autismo, prima che si venisse a sapere che lo studio alla base di quell'ipotesi fosse fraudolento).

I risultati sono riassunti nel presente documento, che di ogni studio citato riporta la bibliografia, in modo che chiunque possa controllare la fonte.

Quando un evento grave, come l'insorgenza di un'epilessia oppure un'encefalite, si presenta a breve distanza da una vaccinazione, si tende ad attribuirlo a quest'ultima. Il ragionamento è: se l'evento B si manifesta dopo l'evento A, allora A è la causa e B l'effetto. Purtroppo, questo modo di ragionare è una potenziale causa di errori nell'interpretare un evento, qualsiasi evento, anche quelli banali della vita quotidiana.

Per stabilire se, oltre a costituire una successione di eventi, A e B siano anche l'uno la causa dell'altro, occorre studiare un certo numero di eventi in cui B è accaduto dopo A, per capire se esiste un rapporto causa-effetto. Su un singolo caso infatti non è possibile trarre conclusioni. Purtroppo vi sono patologie che insorgono nel corso del primo anno di vita, a volte a breve distanza dalle vaccinazioni. E allora nel campo dei vaccini (e dei farmaci in genere) è possibile effettuare degli studi di tipo epidemiologico in grado di rivelare se A è la causa di B oppure se i singoli casi osservati sono semplicemente il frutto di una coincidenza casuale.

Gli oppositori delle vaccinazioni ripetono spesso che gli studi sui vaccini sono effettuati solo dalle case farmaceutiche e quindi non sono attendibili, specialmente per quanto riguarda gli effetti collaterali.

Si tratta, come spesso accade in questo ambito, di una distorsione della realtà. E' vero che gli studi clinici effettuati per ottenere la registrazione di un vaccino (come di un qualsiasi farmaco) sono finanziati dalle aziende farmaceutiche, ma in ogni caso si tratta di sperimentazioni che devono sottostare a criteri molto rigorosi.

Una volta che un vaccino è registrato e viene introdotto sul mercato, chiunque può effettuare studi relativi alla sua efficacia e sicurezza. Questi studi spesso prendono spunto da segnalazioni di eventi avversi effettuate da medici o anche da normali cittadini; oppure possono far seguito a ipotesi sollevate da articoli scientifici, ad esempio le descrizioni di casi clinici in cui un determinato evento risulta temporalmente associato ad una vaccinazione (i cosiddetti *case report*).

Generalmente gli studi riguardanti la sicurezza dei vaccini sono effettuati da Università o Istituti scientifici utilizzando i finanziamenti statali per la ricerca. E' attraverso questo tipo di studi che si è potuta smentire l'ipotesi di una relazione tra vaccini e autismo. E, sempre grazie a questi studi, è stato possibile quantificare i possibili rischi riconducibili alla somministrazione dei vaccini. Ad esempio, si è visto che un vaccino influenzale utilizzato negli Stati Uniti nel 1976 aveva prodotto 1 caso di sindrome di Guillain Barré (un disturbo del sistema nervoso periferico) ogni 100.000 vaccinati (*Schonberger 1979*).

In determinati casi è accaduto che gravità e frequenza del problema identificato abbiano portato all'eliminazione di un dato vaccino dal mercato. Ad esempio il primo vaccino sviluppato contro il rotavirus (il virus più frequentemente responsabile di diarrea severa nel bambino) fu introdotto negli Stati Uniti nel 1998, ma dopo 9 mesi fu ritirato perché in circa 1 caso su 10.000 dosi poteva causare una seria patologia intestinale chiamata intussuscezione, in cui una porzione dell'intestino scivola all'interno di una parte adiacente dell'intestino stesso. L'intussuscezione si verifica anche spontaneamente nel neonato e nel lattante, al di fuori di qualsiasi vaccinazione. Gli studi clinici effettuati sul primo vaccino contro il rotavirus non erano stati sufficientemente potenti per riuscire a mettere in evidenza questo problema.

Successivamente sono stati sviluppati altri vaccini contro il rotavirus, che hanno ottenuto la registrazione solo dopo essere stati testati su oltre 60.000 lattanti senza che fosse stata trovata alcuna associazione con l'intussuscezione. Il monitoraggio delle intussuscezioni temporalmente associate alla vaccinazione contro il rotavirus continua tuttora, al fine di rilevare un eventuale "segnale" (più avanti, nella risposta alla domanda n. 20, è spiegato che cosa si intende con il termine segnale).

La vicenda del primo vaccino contro il rotavirus dimostra che un evento grave ma raro, così raro da non essere rilevato durante gli studi clinici, viene messo in evidenza in poco tempo quando il vaccino è usato estensivamente nella popolazione.

Esiste infatti un sistema di sorveglianza basato sulle agenzie regolatorie: l'EMA (European Medicines Agency) in Europa e la FDA (Food and Drug Administration) negli Stati Uniti.

Correlazione temporale tra vaccinazione e manifestazioni patologiche non significa perciò sempre correlazione causale tra i due eventi. In taluni casi la correlazione è evidente; il caso più semplice è la reazione locale nella sede di inoculazione del vaccino, che a volte può essere anche molto intensa. Anche la febbre che compare entro 72 ore dalla vaccinazione può facilmente essere correlata alla vaccinazione. Ma in altri casi, soprattutto per eventi rari, può essere difficile stabilire l'esistenza della correlazione.

Più in generale, per verificare se un certo evento è correlato ad una vaccinazione, è spesso necessario uno studio epidemiologico (detto "di coorte") che mette a confronto due popolazioni: una vaccinata ed un'altra non vaccinata. Successivamente si analizza se nelle 2 popolazioni l'evento è più frequente nella popolazione vaccinata, rispetto a quella non vaccinata. Si costruisce cioè la cosiddetta tabella 2 X 2, secondo lo schema seguente:

	EVENTO AVVERSO	
	↓	↓
VACCINAZIONE ↓	SI	NO
SI	a	b
NO	c	d

Quindi si mettono a confronto la frequenza dell'evento nella popolazione vaccinata ($a/a + b$) e in quella non vaccinata ($c/c + d$), che funge da "gruppo di controllo". Se la frequenza dell'evento nella popolazione vaccinata è significativamente superiore a quella nella popolazione non vaccinata, si può concludere che si tratta non di un evento casuale ma di una reazione correlata alla somministrazione del vaccino.

Un altro tipo di studio epidemiologico utilizzato frequentemente è quello degli studi "caso- controllo". Per verificare se sussista un rapporto tra una vaccinazione ed una determinata patologia, si seleziona un gruppo di pazienti con la patologia in questione, ed un gruppo cosiddetto "di controllo": vale a dire un gruppo di soggetti comparabili per età, sesso e altre caratteristiche che possano influenzare la patologia studiata; in tal modo è possibile verificare se la vaccinazione in esame risulta più frequente nella popolazione ammalata rispetto a quella sana.

Attraverso l'uso di particolari formule matematiche si può stabilire se questa differenza è dovuta al caso oppure se è statisticamente significativa, cioè se può esistere una relazione causale tra vaccinazione e patologia.

Con tutti questi tipi di indagine è stato possibile ad es. verificare la mancanza di una correlazione causale tra:

- vaccinazione antimorbillo-parotite-rosolia e morbo di Crohn (*Chen 1991; Duclos 1998; Farrington 1995; Farrington 2001; Feeney 1997; Haga 1996; Patriarca 1995; Taylor 2002*);
- vaccinazione antimorbillo-parotite-rosolia e autismo (vedi oltre, l'argomento è trattato nella risposta alla domanda n. 18);
- vaccini e diabete: l'assenza di un rapporto tra vaccinazioni e diabete è stata dimostrata in studi condotti sia nei bambini (*Graves 1999; Jefferson 1998; Destefano 2001; Hviid 2004*) sia in soggetti adulti (*Duderstadt 2012*);
- vaccino anti-epatite B e sclerosi multipla (*World Health Organization 1997 a; Confavreux 2001; Ascherio 2001, Langer-Gould 2014*);
- vaccini ed aumento di incidenza di allergie (vedi oltre, l'argomento è trattato nella risposta alla domanda n. 24).

Esistono infine studi detti "ecologici": si tratta di analisi dei dati sanitari di una popolazione in relazione a variabili temporali, geografiche, individuali.

Tutti questi studi permettono inoltre alle autorità sanitarie dei vari Paesi di ampliare le conoscenze sui vaccini e di aggiornare periodicamente le schede tecniche ed i foglietti illustrativi, che solitamente riportano la frequenza attesa di effetti collaterali.

Prima dell'immissione in commercio, le autorità sanitarie dei vari Paesi (l'Istituto Superiore di Sanità per l'Italia) controllano la sterilità e l'eventuale tossicità di ogni lotto di vaccino. Tali accertamenti, come pure la rispondenza del prodotto agli standard produttivi, vengono eseguiti anche dalle ditte produttrici, che devono assicurare che il vaccino rispetti le rigorose specificazioni previste dalla Farmacopea Europea.

Episodi vissuti in prima persona dagli operatori sanitari possono servire da esempio per spiegare come un evento avverso possa essere erroneamente attribuito ad un vaccino. Ecco due casi.

Diversi anni fa in un distretto rurale dell'ASL di Alba un bimbo morì all'età di tre mesi in seguito ad una SIDS (Sudden Infant Death Syndrome, o morte improvvisa del lattante, detta anche morte in culla). Per puro caso non era ancora stato chiamato per la vaccinazione. Se fosse stato vaccinato, come previsto, durante il terzo mese di vita, il bimbo sarebbe morto a breve distanza dalla vaccinazione. Chi sarebbe mai riuscito a convincere i genitori che la vaccinazione non aveva causato la morte del loro bimbo?

Nell'ASL di Biella si verificarono due episodi simili, nel 1984 e nel 1997: in entrambi i casi la morte in culla si verificò 48 ore prima della data prevista per la vaccinazione.

14. Esistono accertamenti preliminari alla vaccinazione?

Ogni medico vorrebbe avere a disposizione accertamenti di laboratorio in grado di prevedere o prevenire eventuali reazioni avverse conseguenti alla somministrazione dei vaccini, ma attualmente non esiste nulla del genere: intendiamo dire nulla che sia basato su evidenze scientifiche, altrimenti tutti noi effettueremmo questi accertamenti (e come noi i nostri colleghi di tutto il mondo); esiste invece la possibilità, attraverso l'anamnesi, di identificare le situazioni che controindicano (temporaneamente o per sempre) la somministrazione di un vaccino oppure le situazioni che richiedono prudenza nell'iniziare o continuare una vaccinazione. In ogni caso, non è necessario effettuare di routine, prima delle vaccinazioni, una visita medica o misurare la temperatura corporea (ACIP 2011). Nessun esame, al momento attuale, riesce invece a stabilire se un bimbo presenta un aumentato rischio di reazioni.

In particolare non ha alcuna utilità la tipizzazione HLA. I geni HLA forniscono il codice per la produzione di determinate proteine [antigeni HLA] che si trovano sulla superficie delle nostre cellule. E' vero che alcune malattie (tra cui varie malattie autoimmuni) sono più frequenti nei possessori di determinati antigeni HLA, ma questo non significa che si possa prevedere con questo esame se una persona svilupperà una data malattia.

Se quindi tale previsione è difficile, si può intuire come sia davvero impossibile prevedere quali soggetti portatori di determinati antigeni HLA potrebbero più facilmente sviluppare una reazione severa dopo una vaccinazione. Un esempio può spiegare meglio questo fatto. L'artrite reattiva è una malattia che si può presentare da 1 a 4 settimane dopo un'infezione da germi quali Salmonella, Shigella e molti altri. Circa il 75-80% delle persone affette da artrite reattiva ha un test positivo per l'antigene HLA-B27. Tuttavia, gli individui con HLA-B27 non necessariamente sviluppano la malattia. Circa il 9% di persone sane è positiva per HLA-B27, ma solo il 20% di loro svilupperà l'artrite reattiva dopo un'infezione. Nel 2000 sono stati descritti due casi di artrite reattiva occorsi dopo la somministrazione del vaccino antitifico orale (in coincidenza temporale con quest'ultimo ma, come abbiamo già visto, ciò non implica necessariamente un rapporto causa-effetto). Per completare l'inquadramento diagnostico, tutti i casi di artrite reattiva vengono sottoposti a tipizzazione HLA per l'antigene HLA-B27, e così è stato fatto anche in questo caso. Nei due pazienti, com'era il risultato? Era negativo (*Adachi 2000*). Quindi, anche se per assurdo qualcuno avesse deciso di sottoporre i due soggetti al test per decidere se vaccinarli o meno, il risultato non avrebbe avuto alcuna utilità.

15. Qual è la tossicità degli additivi contenuti nei vaccini?

Nessuno studio ha mai dimostrato che gli additivi (adiuvanti e conservanti) alle dosi contenute nei vaccini possano determinare problemi di tossicità.

I vaccini pediatrici attualmente disponibili non contengono **thiomersal** (e quindi non contengono mercurio). Da diversi anni il thiomersal non è più utilizzato come conservante; la sua eliminazione è stata dettata dal principio di precauzione, sebbene vari studi epidemiologici non abbiano dimostrato conseguenze per la salute dei bambini a suo tempo vaccinati con prodotti contenenti tale conservante (l'argomento è approfondito più avanti, nelle risposte alle domande n. 18 e 19).

I sali di alluminio invece non sono eliminabili dai vaccini che attualmente li contengono, perché giocano un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria (senza di essi l'efficacia di alcuni vaccini

sarebbe fortemente ridotta); il contenuto di alluminio nei vaccini è dell'ordine di alcuni mg (variabile, a seconda del prodotto, da 0.25 a 2.5 mg). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization 1997b*) afferma che nella popolazione generale non esiste alcun rischio sanitario in relazione all'assunzione di alluminio con i farmaci e con l'alimentazione (ogni giorno ingeriamo con il cibo dai 5 ai 20 mg di alluminio, che è contenuto soprattutto nei vegetali; parte della quantità di alluminio ingerita va in circolo e viene eliminata per via renale); la tossicità da alluminio è riscontrabile solo nei lavoratori professionalmente esposti e in alcuni pazienti affetti da insufficienza renale cronica i quali, a causa della loro malattia, non riescono ad eliminare l'alluminio per mezzo dei reni.

Il lattante ingerisce quotidianamente alluminio: esso si trova nel latte materno, ad una concentrazione media di 40 microgrammi per litro, mentre il latte artificiale presenta una concentrazione più elevata, in media 225 microgrammi per litro e il latte di soia una concentrazione variabile tra 460 e 930 microgrammi per litro (*Keith 2002*). Solo una piccola parte dell'alluminio ingerito passa nel sangue, ossia meno dell'1% (per la precisione, lo 0.78%)

Se si seguono le raccomandazioni del calendario vaccinale, un bambino italiano riceve nel primo anno di vita:

3 dosi di esavalente: ogni dose contiene 0.82 mg di alluminio, per un totale di 2.46 mg
3 dosi del vaccino contro lo pneumococco: ogni dose contiene 0.125 mg di alluminio, per un totale di 0.375 mg.

Totale per tre dosi dei due vaccini: 2.8 mg, quindi meno di 3 millesimi di grammo.

L'alluminio iniettato nel muscolo con i vaccini non entra immediatamente nel sangue, come erroneamente riportato da alcuni. In realtà una parte (sino al 51%) è assorbita gradualmente nel sangue durante i primi 28 giorni, mentre la restante parte entra un po' per volta in circolo e viene smaltita nelle settimane successive (*Mitkus 2011*).

Ciò significa che l'organismo del lattante ha un lungo periodo di tempo per smaltire gradualmente l'alluminio iniettato con i vaccini e quindi la quantità iniettata, di per sé molto piccola, non raggiunge mai concentrazioni considerate tossiche. Il carico corporeo di alluminio derivante dai vaccini e dalla dieta per tutto il primo anno di un bambino di vita è significativamente inferiore al livello di sicurezza stabilito dall'Agency for Toxic Substances and Disease Registry, l'agenzia federale americana che si occupa del rischio chimico (*Mitkus 2011*). Tra i vaccini pediatrici correntemente utilizzati, solo l'antipolio, l'anti-Haemophilus b e l'anti-morbillo-parotite-rosolia non contengono sali di alluminio.

Per la preparazione di alcuni vaccini la **formaldeide** è utilizzata come agente inattivante (sostanza che inattiva, ossia elimina il potere patogeno, di un virus o un batterio) e pertanto può essere presente, ma solamente in tracce, nel prodotto finito. In un ridotto numero di vaccini è tuttora presente come conservante, ad una concentrazione non superiore a 0,1 mg. Nonostante si tratti di quantità veramente minime, sono stati sollevati dubbi sulla sicurezza di tale additivo.

Ciò è accaduto perché alte concentrazioni di formaldeide possono danneggiare il DNA e determinare mutazioni genetiche in colture di cellule (osservate in laboratorio, in situazioni sperimentali). Studi epidemiologici su determinate categorie di lavoratori esposti hanno individuato un aumentato rischio di cancro in seguito a massicce e/o prolungate esposizioni alla formaldeide. Questa sostanza si trova nelle abitazioni poiché è rilasciata dai mobili e da altri materiali comunemente presenti nelle nostre case (*National Cancer Institute, 2004*). Detto questo, non bisogna dimenticare che ogni giorno tutti noi respiriamo e ingeriamo con i cibi una certa quantità di formaldeide. La tabella che segue riporta il contenuto di formaldeide presente in alcuni cibi naturalmente (cioè non viene aggiunta ma fa parte della normale composizione dell'alimento) (*World Health Organization 2000*).

Alimento	Contenuto di formaldeide in milligrammi per chilo
Frutta e verdura	da 3 a 60 mg/kg
Carne e pesce	da 6 a 20 mg/kg
Latte e latticini	1 mg/kg

Un fatto meno noto al pubblico è che il nostro organismo produce naturalmente piccole quantità di formaldeide: questa sostanza fa parte del nostro normale metabolismo ed è necessaria per la produzione del DNA e di alcuni aminoacidi (*Offit, Kew 2003*). L'uomo e gli altri mammiferi hanno naturalmente (cioè anche in assenza di esposizione ambientale) una concentrazione di formaldeide nel sangue pari a 2,5 microgrammi per ml; un bambino di 2 mesi che pesa 5 kg ha in media 85 ml di sangue per kg di peso, quindi: $5 \times 85 = 425$ ml di sangue. $2,5 \text{ microgrammi} \times 425 = 1062 \text{ microgrammi} = 1,06 \text{ mg}$. Quindi anche quando un bambino è vaccinato con un prodotto contenente formaldeide, la quantità somministrata è al massimo 0,1 mg, mentre nel sangue è naturalmente presente una quantità 10 volte maggiore (1 mg).

Occorre sottolineare che i moderni vaccini combinati, ossia gli esavalenti (difterite, tetano, pertosse, poliomielite, Haemophilus, epatite B), i vaccini contro pneumococco e meningococco e inoltre quasi tutti i vaccini disponibili in forma singola o con combinazioni diverse dall'esavalente (quale ad esempio epatite B, epatite A, difterite-tetano-pertosse e altri), oltre a non contenere thiomersal, non contengono formaldeide né altri conservanti precedentemente utilizzati nei prodotti biologici.

16. Che rapporto c'è tra la vaccinazione antipolio e il virus SV40?

E' noto che una parte delle dosi di vaccino polio somministrate nel periodo 1955-1963 è sicuramente stata contaminata dal virus SV40, che è cancerogeno nei roditori, ma non è ancora del tutto chiaro se possiede attività oncogena negli umani; un'ipotesi accreditata è che il virus da solo non sia in grado di indurre tumori, essendo necessaria la presenza di un fattore ambientale (per es. l'esposizione all'amianto). Sono stati condotti molti studi epidemiologici sulle popolazioni che avevano ricevuto il vaccino polio nel periodo della contaminazione. Studi condotti negli USA e in Europa (*Stratton 2002, Strickler 2002*) non dimostrano un'aumentata incidenza di cancro nei soggetti esposti (coloro che avevano ricevuto il vaccino contaminato) rispetto ai non esposti (coloro che non lo avevano ricevuto).

In ogni caso la questione della contaminazione da virus SV40 riguarda un periodo ristretto (1955-63) in cui non erano disponibili le attuali tecnologie di produzione e di controllo della qualità dei vaccini, che ormai da molti anni consentono di escludere la presenza del virus SV40.

Una pubblicazione dell'Institute of Medicine, sulla base di tutti gli studi epidemiologici pubblicati su questo tema, è pervenuta alle seguenti conclusioni: "le evidenze sono insufficienti per accettare o respingere la relazione causale tra vaccini polio contenenti SV40 e cancro" (*Stratton 2002*). Un evento del genere al giorno d'oggi è scongiurato grazie alle moderne tecnologie di produzione e controllo dei lotti di vaccino. Ciononostante, gli oppositori delle vaccinazioni continuano a parlarne, raccontando l'episodio in modo spesso distorto.

17. I vaccini possono causare la sindrome da morte improvvisa del lattante (SIDS, morte in culla)?

Negli Stati Uniti ogni anno si verificano 1.600 casi di morte improvvisa del lattante (detta anche SIDS = Sudden Infant Death Syndrome). **Poiché più del 90% dei bambini riceve diversi vaccini tra 2 e 12 mesi d'età, è stato calcolato che circa 50 casi di SIDS si verifichino entro 24 ore dalla vaccinazione per un semplice effetto del caso.**

Il fatto che una SIDS si verifichi a breve distanza dalla vaccinazione non implica un rapporto di causa-effetto. Per stabilire questo rapporto occorrono ampi studi epidemiologici, come già detto nel precedente paragrafo 5. Questi studi sono stati effettuati e hanno dimostrato che l'incidenza della SIDS è la stessa sia in presenza che in assenza di vaccinazione (*Fleming 2001; Hoffmann 1987; Mitchell 1995*). Studi recenti hanno addirittura dimostrato che la vaccinazione diminuisce il rischio di SIDS (*Vennemann 2007*). Ciò potrebbe essere spiegato con il fatto che una parte dei casi di SIDS osservati in uno studio condotto nel 2004 in Germania era costituito da bambini con pertosse (*Heininger 2004*): questa malattia può essere infatti molto pericolosa nel lattante.

Negli anni scorsi sono stati pubblicati due ampi studi sull'argomento: il primo è lo studio Hera, condotto in Italia, l'altro è lo studio Token, effettuato in Germania.

Lo studio Hera ha valutato il rischio di morte improvvisa dopo vaccinazione nei bambini nati dal 1999 al 2004 (circa 3 milioni di bambini) e non ha riscontrato una possibile relazione causale tra i vaccini somministrati e l'insorgenza di morti improvvise (*Traversa 2011*).

Lo studio Token ha esaminato 254 casi di morte improvvisa avvenuti in Germania dal luglio 2005 al 2008. I risultati delle varie indagini e analisi indicano che il rischio di morte improvvisa non era aumentato nella settimana dopo la vaccinazione, mentre nella maggior parte dei casi erano presenti fattori di rischio riconosciuti per la sindrome di morte improvvisa del lattante, quali dormire a pancia in giù, fumare in presenza del bambino, surriscaldamento (impianto di riscaldamento impostato su temperature troppo elevate, bambino eccessivamente coperto) (*RKI 2011*).

Inoltre, in anni recenti, negli Stati Uniti si è verificata una diminuzione delle SIDS, senza che vi fosse una parallela diminuzione dei bambini vaccinati: è bastato un efficace programma di educazione sanitaria della popolazione, al fine di promuovere alcune semplici azioni che servono per ridurre in modo significativo il rischio di SIDS.

Tali semplici azioni sono le seguenti:

- far dormire i propri bambini sulla schiena, in posizione supina;
- non fumare durante la gravidanza e dopo la nascita del bambino;
- coprire il bambino con coperte che rimangano ben rimboccate e che non si spostino durante il sonno, in modo che non coprano il viso e la testa del neonato;
- non utilizzare cuscini soffici, o altri materiali che possano soffocare il bambino durante il sonno;
- allattare al seno il bambino nei primi sei mesi di vita;
- far dormire il bambino in un ambiente a temperatura adeguata, né eccessivamente caldo né troppo freddo, e con sufficiente ricambio di ossigeno;
- limitare la contemporanea presenza del bambino nel letto con altre persone durante il sonno: casi di SIDS si sono verificati per soffocamento del bambino da parte della madre o del padre durante il sonno. Inoltre è stato dimostrato che le vaccinazioni riducono il rischio di SIDS (*Heininger 2004, Vennemann 2007*).

Nel documento dell'Accademia Americana di Pediatria dedicato alla prevenzione della SIDS, si legge:

Non vi è alcuna prova che vi sia una relazione causale tra vaccinazioni e SIDS. Al contrario, recenti evidenze suggeriscono che l'immunizzazione potrebbe avere un effetto protettivo contro la SIDS (AAP 2011).

18. I vaccini possono causare l'autismo?

Per rispondere a questa domanda dobbiamo considerare le origini della controversia, i suoi sviluppi in Gran Bretagna e infine ciò che sta accadendo in Italia.

Le origini della controversia

L'autismo è una complessa patologia del sistema nervoso centrale: sono interessate essenzialmente la comunicazione, la socializzazione e il comportamento. La manifestazione più evidente è un grave isolamento: i bambini autistici spesso non rispondono quando sono chiamati per nome, evitano lo sguardo e non sembrano consapevoli dei sentimenti altrui e della realtà che li circonda. In Italia, secondo i più recenti dati Eurispes, sono autistici circa 6-10 bambini su 10.000. Il fenomeno sembra in crescita nei Paesi sviluppati. Non è ancora completamente chiaro se questa crescita sia imputabile a qualche fattore ambientale non ancora conosciuto oppure sia solo apparente, come conseguenza dei progressi nell'accertamento della malattia: recentemente infatti sono stati introdotti dei criteri diagnostici che hanno reso più agevole e precisa la diagnosi di autismo. In tal caso, non sarebbe aumentato l'effettivo numero dei casi, bensì la capacità nel rilevarli. E infatti uno studio su 677.915 bambini danesi seguiti per un lungo periodo di tempo ha rilevato che gran parte (60%) dell'incremento dei casi di autismo osservato negli ultimi anni era in realtà la conseguenza di un cambiamento delle modalità di registrazione dei casi (cambiamento dei criteri diagnostici ed inclusione dei pazienti che non avevano avuto ricoveri ospedalieri) (*Hansen 2015*).

Uno studio pubblicato in Gran Bretagna nel 1998 sulla rivista Lancet (*Wakefield 1998*) ipotizzava che il vaccino morbillo-parotite-rosolia (MPR) determinasse un'inflammatione intestinale con conseguente aumento della permeabilità dell'intestino, seguita dall'ingresso nel sangue di sostanze tossiche in grado di danneggiare il cervello e determinare l'autismo. Appena pubblicato, lo studio fu criticato perché presentava dei difetti: si basava soltanto su 12 bambini, non teneva conto del fatto che il 90% dei bimbi britannici era vaccinato con MPR alla stessa età in cui generalmente l'autismo è diagnosticato e infine non metteva a confronto la frequenza dell'autismo tra i vaccinati e i non vaccinati. Alcuni anni dopo una parte degli autori dello studio ne ritrattò le conclusioni, prendendo le distanze dallo studio con una dichiarazione pubblicata su Lancet (*Murch 2004*).

Nel 2002 lo stesso autore pubblicò un secondo articolo (*Uhlmann, Wakefield 2002*): in questo nuovo studio veniva ricercata la presenza del materiale genetico del virus del morbillo (RNA) in biopsie intestinali ottenute da bambini autistici e sani. Lo studio riportava che il materiale genetico del virus (RNA) risultava presente nella maggioranza dei bambini autistici e solo in una piccola parte dei sani. Lo studio tuttavia non teneva conto del fatto che il vaccino del morbillo è vivo attenuato, e quindi normalmente si moltiplica nelle cellule del vaccinato. Quando inizia a replicarsi, il virus viene aggredito da cellule del sistema immunitario che si trovano ovunque nell'organismo: nessuno si stupirebbe quindi di trovarlo nell'intestino, o altrove. Per cercare il materiale genetico del virus nelle biopsie è stato usato un esame di laboratorio chiamato RT-PCR. Durante un procedimento giudiziario condotto successivamente (*United States Court of Federal Claims, 2007*), un collaboratore di Wakefield, di nome Nick Chadwick, rivelò che i risultati dei test tramite RT-PCR erano stati volontariamente falsificati da Wakefield.

Gli sviluppi della controversia in Gran Bretagna

Che interesse aveva Andrew Wakefield a falsificare i dati? E' emerso che il suo studio aveva ricevuto un finanziamento da parte di un gruppo di avvocati di famiglie con bambini autistici che intendevano intraprendere un'azione legale di risarcimento; in secondo luogo, Wakefield nel 1997 (quindi prima che fosse pubblicato lo studio) aveva depositato un brevetto per un nuovo farmaco che a suo dire fungeva sia da vaccino contro il morbillo sia da terapia contro le malattie infiammatorie intestinali (colite ulcerosa e malattia di Crohn).

In una serie di articoli pubblicati sul British Medical Journal nel 2011, il giornalista Brian Deer ha dimostrato che Wakefield aveva costruito una vera e propria frode scientifica. Basandosi su interviste, documenti e dati resi pubblici durante le audizioni del General Medical Council (l'Ordine dei Medici britannico), Deer mostra come Wakefield avesse alterato numerosi fatti nella storia medica dei pazienti al fine di sostenere la sua tesi (*Godlee 2011*). Nel 2010 Andrew Wakefield a causa di questa vicenda è stato radiato dall'albo dei medici per "condotta non etica, disonesta e irresponsabile" e non può più esercitare la professione in Gran Bretagna.

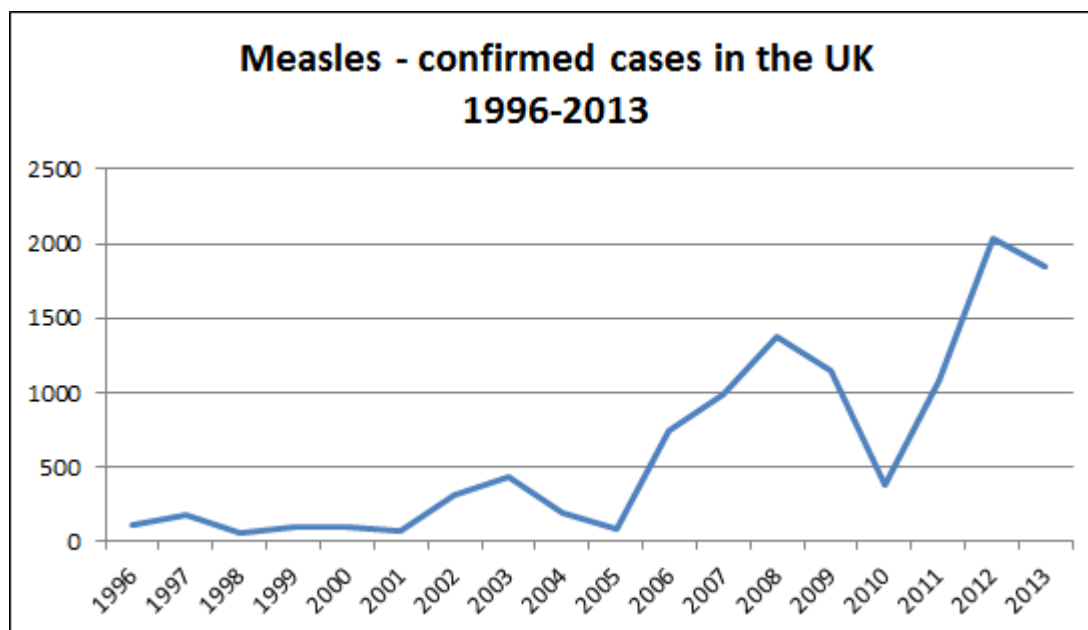
Le conseguenze in Gran Bretagna

In Gran Bretagna, prima che entrasse in scena Wakefield, il numero di casi di morbillo aveva raggiunto il suo minimo storico, grazie alle elevate coperture vaccinali.

Dopo l'inizio della controversia sull'autismo, l'adesione alla vaccinazione è diminuita e le epidemie di morbillo sono ritornate.

Numerosi casi di morbillo si traducono in un aumento dei ricoveri ospedalieri per complicanze. Ad esempio nei primi 6 mesi del 2013 sono state 257 le persone ricoverate in ospedale, tra cui 39 con gravi complicazioni come la polmonite, l'encefalite e la gastroenterite.

Il grafico seguente riporta il numero di casi di morbillo per anno nel Regno Unito (si tratta di casi certi di morbillo, in quanto confermati da test di laboratorio) [Fonte: Public Health England].



Le conseguenze in Italia

Una recente sentenza del Tribunale del Lavoro di Rimini ha riconosciuto l'esistenza di un rapporto tra la somministrazione del vaccino trivalente morbillo, parotite e rosolia e la successiva insorgenza di autismo in un bambino, condannando il Ministero della Salute a corrispondere l'indennizzo previsto dalla legge per i danni irreversibili da vaccino.

Questa notizia ha avuto un'immediata risonanza nelle televisioni, sulla stampa, sui siti internet e tra i social network come Facebook.

Di fronte a questa sentenza, che ha suscitato le proteste della comunità scientifica, sono necessarie due puntualizzazioni:

- 1) la scienza non si fa in tribunale. Sicuramente il tribunale rappresenta la sede idonea per dirimere controversie di tipo legale, ma non è infallibile né rappresenta il luogo deputato a produrre le evidenze scientifiche;
- 2) il rito che si svolge presso i Tribunali del Lavoro è una particolare forma di giudizio civile, che serve per trattare le controversie relative a rapporti di lavoro e quelle in materia di previdenza e di assistenza obbligatoria. Possiamo definirlo come un processo civile abbreviato, le cui caratteristiche sono la celerità e la presenza di regole semplificate. E' molto utile per le controversie sul lavoro ma, quando si tratta di questioni tecnicamente molto complesse come un possibile danno da vaccino, questo tipo semplificato di giudizio verosimilmente non è il più adatto all'accertamento della verità. In ogni caso, il Ministero della Salute ha presentato ricorso contro la sentenza di Rimini e altre sentenze analoghe.

Gli studi sulla relazione tra vaccino morbillo-parotite-rosolia e autismo

Per valutare l'esistenza di un possibile rapporto tra somministrazione del vaccino morbillo-parotite-rosolia e successiva insorgenza di autismo sono stati effettuati numerosi studi, con metodologie diverse e su popolazioni differenti. Nella tabella seguente sono elencati gli studi più importanti, tutti pervenuti alla stessa conclusione: non c'è nessun rapporto. La tabella raggruppa gli studi effettuati in base al tipo di indagine, specificato nella prima colonna (per una spiegazione sulle caratteristiche, gli scopi e l'utilità dei vari tipi di studio menzionati, vedi la risposta alla domanda n. 13). Le altre due colonne riportano rispettivamente la popolazione su cui sono stati effettuati gli studi e il riferimento bibliografico.

Tipo di studio	Popolazione in esame	Riferimento bibliografico
Coorte prospettico	Finlandia	<i>Peltola 98</i>
Coorte prospettico	Finlandia	<i>Patja 2000</i>
Coorte retrospettivo	Finlandia	<i>Makela 2002</i>
Coorte retrospettivo	Danimarca	<i>Madsen 2002</i>
Caso-controllo	Regno Unito	<i>DeWilde 2001</i>
Caso-controllo	Stati Uniti	<i>DeStefano 2004</i>
Caso-controllo	Giappone	<i>Uno 2012</i>
Caso-controllo	Stati Uniti	<i>DeStefano 2013</i>
Caso-controllo	Giappone	<i>Uno 2015</i>
Ecologico	Regno Unito	<i>Taylor 99</i>
Ecologico	Regno Unito	<i>Farrington 2001</i>
Ecologico	Regno Unito	<i>Kaye 2001</i>
Ecologico	Stati Uniti	<i>Dales 2001</i>
Ecologico	Regno Unito	<i>Fombonne 2001</i>
Ecologico	Regno Unito	<i>Taylor 2002</i>
Ecologico	Giappone	<i>Honda 2005</i>
Ecologico	Canada	<i>Fombonne 2006</i>
Revisione della letteratura	Internazionale	<i>Demicheli 2012</i>
Revisione della letteratura	Internazionale	<i>Institute of Medicine 2012</i>
Revisione della letteratura	Internazionale	<i>Taylor 2014</i>
Revisione della letteratura	Internazionale	<i>Maglione 2014</i>

Autismo e mercurio

Sempre riguardo all'autismo, alcuni hanno ipotizzato che il mercurio, contenuto nel conservante thiomersal (o thimerosal) utilizzato sino ad alcuni anni fa nei vaccini, potesse essere responsabile di questa malattia.

Diversi studi hanno evidenziato che tale ipotesi non è credibile, in base alle seguenti considerazioni (*Nelson, Bauman 2003*):

- i sintomi dell'autismo e quelli dell'intossicazione da mercurio non coincidono;
- nelle intossicazioni lievi da mercurio non sempre sono presenti sintomi psichici e, quando presenti, sono aspecifici;
- i reperti anatomopatologici sono differenti nelle due malattie;
- le indagini sulle conseguenze a lungo termine nelle popolazioni in cui si è verificata un'intossicazione da mercurio da esposizione ambientale, non hanno messo in evidenza un conseguente aumento dei casi di autismo;
- l'esposizione a piccole dosi per lunghi periodi correlata con la dieta a base di pesce (bambini residenti alle Seychelles e nelle isole Faroe) non è risultata associata ad un aumentato rischio di autismo;
- il passaggio dell'etilmercurio (contenuto nei vaccini) attraverso la barriera ematoencefalica è più difficoltoso del passaggio del metilmercurio (=il composto responsabile dell'esposizione ambientale al mercurio) perché solo per quest'ultimo esiste un sistema di trasporto attivo, che invece nel caso dell'etilmercurio è assente; ciò significa che a parità dei livelli di assunzione, la concentrazione di etilmercurio a livello cerebrale risulta inferiore;
- l'etil-mercurio ha caratteristiche differenti rispetto al metil-mercurio: il primo ha durata nell'organismo più breve del secondo, essendo eliminato più velocemente. Pertanto l'etil-mercurio ha una minor tendenza ad accumularsi nell'organismo, con conseguente minor tossicità.

Diversi studi epidemiologici non hanno riscontrato un rischio aumentato di autismo nei bambini vaccinati con prodotti contenenti thiomersal. Questi studi sono riportati nella tabella che segue.

Tipo di studio	Oggetto dello studio	Riferimento bibliografico
Ecologico	Incidenza dell'autismo vs. esposizione al thimerosal nei vaccini (California, Svezia, Danimarca, 1985-1990)	<i>Stehr-Green 2003</i>
Ecologico	956 bambini con diagnosi di autismo nel periodo 1971-2000	<i>Madsen 2003</i>
Ecologico	27.749 bambini nati dal 1987 al 1998	<i>Fombonne 2006</i>
Coorte retrospettivo	467.450 bambini nati nel periodo 1990-1996	<i>Hviid 2003</i>
Coorte retrospettivo	124.170 bambini nati nel periodo 1992-1999	<i>Verstraeten 2003</i>
Coorte prospettico	>14.000 nati nel 1991-1992	<i>Heron 2004</i>
Coorte retrospettivo	109.863 bambini, periodo 1988-1997	<i>Andrews 2004</i>
Revisione della letteratura	Analisi degli studi pubblicati nel periodo 1966-2004	<i>Parker 2004</i>
Studio caso-controllo	256 bambini con autismo e 752 controlli	<i>Price 2010</i>
Revisione della letteratura	Analisi su studi di coorte (1.256.407 bambini) e caso-controllo (9.920 bambini)	<i>Taylor 2014</i>

Se quindi escludiamo che il thiomersal possa aver causato l'autismo nei soggetti vaccinati utilizzando tale conservante, è possibile che le piccole quantità di mercurio iniettate con i vaccini abbiano determinato danni anche minimi o impercettibili al cervello? La risposta a questa domanda proviene da uno studio effettuato su bambini nati tra il 1993 e il 1997, sottoposti a test neuropsicologici piuttosto complessi, in grado di mettere in evidenza alterazioni anche minime del Sistema Nervoso Centrale. Il risultato di questi test (effettuati tra i 7 e i 10 anni di età) è stato confrontato con il livello di esposizione al mercurio durante il periodo prenatale, neonatale e nei primi 7 mesi di vita. Lo studio conclude che l'esposizione al mercurio contenuto nel thiomersal non è associato a deficit delle funzioni neuropsicologiche (*Thompson 2007*). Risultati analoghi sono emersi da uno studio condotto in Italia su alcune migliaia di bambini (*Tozzi 2009*).

19. Nel vaccino esavalente **Infanrix Hexa** è presente il mercurio?

Abbiamo detto che gli attuali vaccini pediatrici non contengono thiomersal. Gli autori di uno studio australiano pubblicato nel 2010, testando alcune fiale del vaccino esavalente **Infanrix Hexa**, dichiarano di aver riscontrato una concentrazione media di 9.7 ppb di mercurio per fiala (*Austin 2010*).

In effetti durante i primi anni di commercializzazione di **Infanrix Hexa**, il thimerosal era ancora utilizzato nella preparazione dell'antigene dell'epatite B, sicché tracce potevano essere presenti nel prodotto finale (*National Advisory Committee on Immunization 2007*).

In seguito, la ditta produttrice ha rimosso completamente il thimerosal dal processo di produzione.

Ricordiamo che:

- 1 ppb equivale a 0.001 microgrammi/mL, quindi 9.7 ppb=0.0097 microgrammi per millilitro
- 1 microgrammo equivale a un milionesimo di grammo

Le evidenze che escludono un ruolo del thiomersal nella patogenesi dell'autismo derivano da studi condotti in bambini che avevano ricevuto mediamente 25 microgrammi di mercurio per dose. Non è quindi pensabile che concentrazioni di mercurio di molto inferiori, pari a 0.0097 microgrammi per millilitro, possano essere responsabili di autismo.

20. Perché un documento riservato della ditta produttrice dell'esavalente Infanrix Hexa menziona casi di autismo dopo la somministrazione?

Il documento è reperibile tramite il link <http://www.vaccinfo.eu/vaccin-dc3a9cc3a8s.pdf>. E' un tipo di documento che le aziende farmaceutiche inviano routinariamente alle agenzie regolatorie dei medicinali (in Europa è la European Medicines Agency, negli Stati Uniti la FDA – Food and Drug Administration).

Gli eventi avversi, cioè tutti gli eventi negativi osservati dopo la somministrazione di un farmaco indipendentemente dalla presenza di un rapporto di causa effetto, possono essere segnalati al sistema di sorveglianza sulla sicurezza dei farmaci. Le segnalazioni provengono dai medici o anche dai comuni cittadini.

Se il vaccino avesse avuto un ruolo causale negli eventi riportati nel documento, il sistema di farmacovigilanza avrebbe rilevato un segnale, che a sua volta si sarebbe tradotto in un'indagine e infine in un provvedimento da parte dell'autorità regolatoria. Non c'è quindi da stupirsi se tra le segnalazioni riportate nel documento vi sono anche alcuni casi di autismo, su decine di milioni di dosi distribuite a livello globale. Su queste basi, le autorità regolatorie hanno deciso che un cambiamento nella lista dei possibili effetti collaterali non fosse necessario. Per maggiore chiarezza, ricordiamo la definizione di “**segnale**” in farmacovigilanza: “Informazioni riportate su una possibile relazione causale tra un evento avverso e un farmaco, essendo tale rapporto ignoto o non completamente documentato in precedenza” (*World Health Organization 2012*). Essendo disponibili evidenze che negano una correlazione vaccini-autismo, la presenza di sporadiche e rare segnalazioni di autismo nel database della farmacovigilanza non è sufficiente per costituire un segnale.

21. Che cosa dicono gli studi più recenti sull'autismo e le sue cause?

Gli studi concordano sul fatto che le cause dell'autismo debbano essere ricercate nel periodo pre-natale (*Offit 2008*), infatti si è osservato che:

- a. l'autismo è particolarmente frequente nei gemelli identici, quindi la sua origine potrebbe essere influenzata da fattori genetici (*Schendel 2014*);
- b. un recente studio svedese ha confermato che il rischio di disturbo dello spettro autistico tra i membri della famiglia delle persone con autismo è risultato molto più alto del rischio nella popolazione generale ed appariva proporzionale al grado di parentela: nei fratelli era 10 volte maggiore rispetto al resto della popolazione, mentre nei cugini risultava aumentato solo di 2 volte (*Sandin 2014*);
- c. le prime settimane di gravidanza rappresentano un periodo vulnerabile durante il quale alcuni fattori ambientali aumentano il rischio di autismo. I figli delle donne che avevano assunto un farmaco denominato talidomide nelle prime fasi della gravidanza, hanno manifestato l'autismo più frequentemente dei nati da donne che non avevano assunto quel farmaco (*Chess 1978*). Inoltre, i figli delle donne che hanno avuto la rosolia nelle prime settimane di gravidanza, oltre presentare malformazioni congenite, sviluppano più facilmente l'autismo (*Strömland 1994*).

Un recente studio ha evidenziato che nei bambini con autismo è presente uno sviluppo anomalo della corteccia cerebrale già durante la vita prenatale. Le alterazioni riscontrate sono localizzate proprio nelle aree cerebrali che presiedono a funzioni che appaiono alterate nell'autismo, come la socializzazione, l'emotività e la comunicazione (*Stoner 2014*).

Oltre ai fattori genetici, alla base dell'autismo è possibile che vi siano fattori ambientali. Gli studi su questi ultimi concordano nell'indicare che il danno si verifica durante la gravidanza.

Due esempi:

1. si è scoperto che le donne esposte ad alti livelli di polveri sottili nell'aria durante la gravidanza, in particolare durante il terzo trimestre, mostrano un rischio due volte più grande di avere un bambino

con autismo rispetto alle madri che vivono in aree con una bassa concentrazione di polveri sottili. Maggiore è l'esposizione, maggiore è il rischio (Raz 2014);

2. i bambini la cui madre durante la gravidanza ha sviluppato preeclampsia presentano un rischio aumentato di autismo (Walker 2014). La preeclampsia è una complicazione della gravidanza caratterizzata da sviluppo di ipertensione con albuminuria o edema dopo la ventesima settimana di gestazione.

22. I vaccini possono causare l'epilessia?

Le convulsioni sono descritte tra gli eventi rari o molto rari dopo una vaccinazione. Non risulta un maggior rischio di futuri problemi di tipo neuropsichico tra i bambini che manifestano convulsioni febbrili dopo una vaccinazione (Barlow 2001). Va sottolineato che le convulsioni sono una manifestazione comune a diverse condizioni cliniche (alcuni bambini sono soggetti a convulsioni in caso di febbre da qualsiasi causa), mentre l'epilessia è una ben precisa entità che può manifestarsi anche (ma non solo) con crisi convulsive.

Nella letteratura scientifica non è stato messo in evidenza un rapporto tra somministrazione dei comuni vaccini pediatrici e quadri clinici di epilessia. Sebbene alcune forme di epilessia possano iniziare in concomitanza con le vaccinazioni, queste non sono annoverate tra le possibili cause di epilessia (Barlow 2001, Huang 2010). Inoltre, l'epilessia o le encefalopatie non sono incluse tra le possibili reazioni causate dai vaccini attualmente in uso (Wiznitzer 2010). Uno studio su 378.834 bambini nati in Danimarca tra il 2003 ed il 2008 ha evidenziato, in rapporto alle vaccinazioni somministrate durante il primo anno di vita, un aumento del rischio di convulsioni febbrili (che, come già detto, è un evento raro ma non inatteso) e nessun rischio di epilessia (Sun 2012).

Bisogna infine ricordare che normalmente nei bambini l'epilessia si manifesta nel primo anno di vita (Allen Hauser 2007), stessa età in cui oltre il 95% dei bambini effettua il ciclo di base delle vaccinazioni previste dai vigenti calendari vaccinali: la coincidenza tra il primo episodio di convulsione e la vaccinazione potrebbe essere quindi erroneamente interpretata come un rapporto causa-effetto. A volte la vaccinazione è semplicemente l'evento che smaschera la presenza di una forma di epilessia di origine genetica, la sindrome di Dravet (vedi la risposta alla domanda 23).

Ultimamente un gruppo di specialisti in neurologia pediatrica ha pubblicato le linee guida italiane su epilessia e vaccinazione. Ecco le loro conclusioni (Pruna 2013):

“Da una valutazione della letteratura, si possono trarre le seguenti indicazioni:

- (1) Le vaccinazioni non provocano convulsioni senza febbre o epilessia
- (2) Non esiste correlazione tra le vaccinazioni ed alcuna specifica sindrome epilettica
- (3) Non vi è un più elevato rischio di eventi avversi dopo la vaccinazione nei bambini con epilessia idiopatica o sintomatica”.

23. I vaccini possono causare encefalite o encefalopatia?

In passato la vaccinazione contro la pertosse era stata sospettata di causare un'encefalopatia caratterizzata dall'insorgenza di crisi convulsive e di un successivo deficit intellettivo. Uno studio (Berkovic 2006) aveva dimostrato che la maggior parte dei pazienti con diagnosi di encefalopatia post-vaccinale era in realtà affetta da **epilessia mioclonica severa dell'infanzia (sindrome di Dravet)**. Di questi, la maggior parte presentava mutazioni di un gene denominato SCN1A, che serve per la formazione dei canali che nelle cellule nervose trasportano ioni sodio e rivestono quindi un ruolo fondamentale nella trasmissione dell'impulso nervoso.

Una ricerca condotta nel 2010 (McIntosh 2010) ha dimostrato che la vaccinazione non è la causa della sindrome di Dravet; in questi bambini la mutazione del gene SCN1A si produce nel corso dello sviluppo embrionale, durante la gravidanza, e la patologia prima o poi si manifesta, anche in assenza di vaccinazione.

Talvolta la vaccinazione rappresenta l'evento scatenante dei sintomi, ma questi si manifestano comunque, anche in seguito ad eventi banali come un episodio febbrile o una lieve infezione.

Studi epidemiologici condotti alcuni anni fa non avevano riscontrato un'associazione tra vaccinazioni pediatriche ed encefalite (*Mäkelä 2002, Ray 2006*).

Più di recente, due studi hanno confermato l'assenza di una relazione tra vaccinazioni ed encefalopatie:

- uno studio promosso dal *California Encephalitis Project*, sulla base dei dati raccolti durante dieci anni, dal 1998 al 2008: non è stato osservato alcun aumento del rischio di encefalite dopo la somministrazione dei vaccini, inclusi quelli contro la pertosse ed il morbillo (*Pahud 2012*);
- uno studio del *Vaccine Safety Datalink* sui bambini americani da 12 a 23 mesi, dal 2000 al 2012: non è stato osservato alcun aumento del rischio di encefalite o di altre manifestazioni neurologiche dopo vaccinazione (*Kline 2015*).

24. I vaccini aumentano il rischio di sviluppare allergie e asma?

Il timore che le vaccinazioni possano favorire lo sviluppo di allergie nel bambino è uno dei motivi che spingono alcuni genitori a rifiutarle. Gli oppositori delle vaccinazioni spesso usano questo argomento per dissuadere i genitori dal vaccinare; il loro ragionamento è il seguente: negli ultimi decenni c'è stato un sensibile aumento delle allergie nei bambini e nello stesso periodo è aumentato il numero di vaccini somministrati, quindi tra i due fenomeni ci deve essere un rapporto.

Per affermare che tra i due fenomeni c'è un rapporto bisogna dimostrarlo scientificamente. In assenza di una dimostrazione scientifica, questa spiegazione non ha nessuna credibilità e al massimo può essere considerata un'opinione. Poiché negli anni scorsi sono stati condotti diversi studi per valutare questa ipotesi, possiamo affermare che sino ad ora essa non è stata dimostrata. E' stato invece dimostrato il contrario, ossia le vaccinazioni praticate in età pediatrica non aumentano il rischio di sviluppare allergie e asma.

Secondo i risultati di alcuni studi, i bambini regolarmente vaccinati sembrerebbero addirittura essere meglio protetti contro lo sviluppo di allergie nei primi anni di vita (*Grüber 2003, Martignon 2005*) mentre nei bambini con dermatite atopica la vaccinazione contro il morbillo non solo non aggraverebbe la dermatite, ma potrebbe persino migliorare alcuni parametri immunologici di questo disturbo (*Hennino 2007*).

Un dato interessante proviene dalla Germania: prima della riunificazione (avvenuta nel 1989) i bambini residenti nei due Stati tedeschi avevano livelli differenti di copertura vaccinale: nella Germania Est la percentuale dei vaccinati era significativamente più alta che nella Germania Ovest. Se la teoria delle allergie favorite dalle vaccinazioni fosse corretta, ci saremmo dovuti aspettare una più alta prevalenza di bambini allergici nella Germania Est. Invece è accaduto il contrario: gli allergici erano più numerosi a Ovest (*Schneeweiss 2008*). Evidentemente per spiegare l'alta prevalenza delle allergie nei Paesi occidentali è necessario trovare fattori di rischio differenti dalle vaccinazioni.

La tabella che segue riporta gli studi che hanno smentito una relazione tra vaccinazioni, allergie e asma bronchiale.

Tutti gli studi elencati nella tabella sono pervenuti alla medesima conclusione: non è stato riscontrato alcun rapporto tra le vaccinazioni in età pediatrica e il rischio di sviluppare allergie o asma.

Tipo di studio	Oggetto dello studio	Riferimento bibliografico
Analisi dei dati di uno studio clinico randomizzato	Vaccinazione antipertosse e successivo sviluppo di allergie (Svezia, bambini nati nel 1992)	<i>Nilsson 1998</i>
Coorte	Vaccinazione antipertosse e successivo sviluppo di asma (Regno Unito, bambini nati nel periodo 1991-1992)	<i>Henderson 1999</i>
Ecologico	Vaccinazioni e successivo sviluppo di allergie (studio internazionale)	<i>Anderson 2001</i>
Coorte	Vaccinazioni e successivo sviluppo di asma (Stati Uniti, 1991-1997)	<i>Destefano 2002</i>
Caso-controllo	Vaccinazioni e successivo sviluppo di asma (Stati Uniti, bambini nati nel periodo 1991-1994)	<i>Mullooly 2002</i>
Revisione della letteratura	Studi su animali e sull'uomo relativi a possibili relazioni tra vaccini e allergie	<i>Grüber 2001</i>
Prevalenza	Malattie allergiche e asma in relazione allo stato vaccinale (Olanda, bambini di età 8-12 anni)	<i>Bernsen 2006</i>
Coorte	Vaccinazioni e successivo sviluppo di allergie e asma (Australia, soggetti nati nel 1961)	<i>Nakajima 2007</i>
Analisi dei dati di uno studio clinico randomizzato	Vaccinazioni e sviluppo precoce di allergie (bambini di 12 Paesi, età 11.5-25.5 mesi)	<i>Grüber 2008</i>
Prevalenza	Ruolo del morbillo e della vaccinazione antimorbillo nello sviluppo delle malattie allergiche (bambini di 5 Paesi europei, età 5-13 anni)	<i>Rosenlund 2009</i>
Coorte	Vaccinazione antipertosse e successivo sviluppo di asma in bambini nati nel periodo 1993-1997, Gran Bretagna	<i>Spycher 2009</i>
Coorte	Associazione tra vaccinazioni in età pediatrica e allergia e asma in età adulta (adulti australiani vaccinati in età pediatrica)	<i>Matheson 2010</i>
Prevalenza	Malattie allergiche e asma in relazione allo stato vaccinale (Germania, bambini di età 0-17 anni)	<i>Schmitz 2011</i>
Coorte	Vaccinazione antipertosse e successivo sviluppo di asma in bambini svedesi nati nel periodo 1994-1994	<i>Vogt 2014</i>

25. Quali sono i reali rischi da vaccinazione?

I vaccini sono tra i farmaci più sicuri che abbiamo a disposizione. Questa potrebbe sembrare una frase fatta, che i medici pronunciano per rassicurare i genitori. In realtà essa esprime una conclusione che si basa sui seguenti dati:

- a) i vaccini sono prodotti con tecnologie che ne permettono un'ottimale purificazione;
- b) prima di essere messi in commercio, vengono sottoposti a numerosi studi e ricerche per evidenziarne l'efficacia e la massima sicurezza (nessuno dimentica che si tratta di farmaci molto particolari, che vengono somministrati a milioni di bambini sani);
- c) gli esami per i vaccini non finiscono mai: anche dopo la loro commercializzazione viene studiata la loro sicurezza e il loro impatto sulla popolazione.

In particolare per quanto riguarda la sicurezza, ogni volta che emerge l'ipotesi relativa ad un effetto collaterale importante, inizia una serie di studi epidemiologici che hanno lo scopo di verificare la fondatezza dell'ipotesi.

Ciò è accaduto più volte negli ultimi anni (vedi per esempio le sezioni dedicate all'autismo e al mercurio).

Naturalmente i vaccini, come tutti i farmaci, possono essere accompagnati da effetti collaterali.

A parte le reazioni banali come la febbre o l'irritabilità, sono descritte reazioni estremamente rare, come le reazioni allergiche gravi (shock anafilattico): quest'ultimo compare in genere immediatamente o entro pochi minuti dalla vaccinazione. E' sufficiente, dopo la vaccinazione, rimanere per almeno 15 minuti nella sala d'attesa: il personale dei centri vaccinali è addestrato per far fronte ad emergenze di questo tipo e ha a disposizione le necessarie attrezzature. Possono verificarsi altre rarissime complicazioni: per esempio la diminuzione delle piastrine (piastrinopenia) in seguito alla vaccinazione morbillo, parotite e rosolia è possibile in 1 caso ogni 30.000 vaccinati, ma la sua frequenza è 10 volte maggiore dopo la malattia naturale. Altre rare complicazioni sono le convulsioni febbrili o l'episodio ipotonico-iporesponsivo (evento caratterizzato da diminuzione dello stato di vigilanza o perdita di coscienza accompagnata da pallore e riduzione del tono muscolare, ad insorgenza improvvisa entro le 48 ore dalla vaccinazione, della durata generalmente da 1 a 30 minuti), osservati in particolare dopo la somministrazione dei vaccini contro la pertosse. I bambini che hanno avuto un episodio ipotonico-iporesponsivo dopo vaccinazione, seguiti nel tempo, non hanno manifestato conseguenze negative sul lungo termine (Baraff 1988).

E' tuttavia necessario confrontare questi rischi con i rischi derivanti dalla malattia: per esempio sia il morbillo che la pertosse sono causa di convulsioni con una frequenza enormemente superiore a quella dei vaccini. In più, la pertosse e il morbillo possono causare danni neurologici gravi e permanenti.

Le rarissime reazioni gravi che si verificano hanno generalmente una risonanza enorme, che induce a dimenticare i dati su malattie, complicazioni e morti che vengono prevenute con le vaccinazioni. Purtroppo a volte la nostra mente ci porta a temere maggiormente un rischio teorico o ipotetico piuttosto che un rischio reale e tangibile.

26. Ho scelto di curare mio figlio con l'omeopatia: perché dovrei sottoporlo alle vaccinazioni?

Le medicine alternative, inclusa l'omeopatia, non sono incompatibili con la medicina cosiddetta "convenzionale".

L'Associazione Britannica di Omeopatia (British Homeopathic Association) e la Facoltà di Omeopatia (Faculty of Homoeopathy), con sede a Londra, sono due autorevoli istituzioni, collegate tra loro, che riuniscono i cultori di questa materia, oltre ad occuparsi di formazione e attività scientifiche in campo omeopatico.

Nel sito internet della British Homoeopathic Association (Associazione Omeopatica Britannica) è riportata la posizione ufficiale dell'Associazione. Il documento è stato redatto da esperti della Facoltà di Omeopatia. Il testo originale è disponibile nel sito della British Homoeopathic Association tramite il seguente link:

www.britishhomeopathic.org/export/sites/bha_site/how_we_can_help/advice_sheets/immunisation_factsheet-2-1.pdf

Di seguito, in corsivo, riportiamo la traduzione del testo, dal titolo Omeopatia e vaccinazione:

Bilanciare i rischi

Non ci sono scelte libere da rischi quando si tratta di decidere in merito alla vaccinazione. Deve essere presa una decisione che bilancia da un lato i rischi di subire un danno a causa di una data malattia e dall'altro i rischi di subire un danno a causa di una vaccinazione.

Rischio di malattia

Quali sono i rischi di contrarre una particolare malattia infettiva? I rischi riguardano le possibilità di entrare in contatto con un determinato germe, la capacità di questo germe di far ammalare e lo stato di salute generale dell'individuo. Non tutte le persone presentano lo stesso rischio. I bambini molto piccoli, i bambini con una malattia cronica ed i bambini che vivono in povertà hanno tutti maggiori rischi sia di essere infettati sia di subire dei danni a causa di un'infezione. La possibilità di contrarre una particolare

malattia infettiva è fortemente influenzata dal numero delle persone vaccinate che vivono nella stessa comunità.

Rischi legati alla vaccinazione

La vaccinazione non deve essere somministrata a soggetti con malattia in atto o a coloro che stanno cercando di combattere un'infezione in corso. I problemi più comuni con i vaccini sono temporanee reazioni locali, che possono presentarsi entro pochi giorni dall'iniezione. Più volte sono stati sospettati problemi a lungo termine e le problematiche sono diverse a seconda del tipo di vaccino, ma nel complesso gli esperti in Medicina concordano che non vi sono prove significative di frequenti e gravi effetti collaterali a lungo termine con i vaccini attualmente in uso.

Il ruolo della medicina omeopatica

L'omeopatia può essere un modo appropriato per trattare gli effetti negativi di una vaccinazione. Può anche essere usata per contribuire a trattare le malattie infettive contratte da persone le cui condizioni di salute controindicano la vaccinazione.

Non vi sono sostituti omeopatici della vaccinazione di dimostrata efficacia. Alcuni hanno suggerito di usare 'nosodi' (preparazioni omeopatiche dei germi che causano le malattie). Attualmente non vi è alcuna prova che i nosodi siano efficaci negli esseri umani. Affidarsi ai nosodi anziché alla vaccinazione può creare un falso senso di sicurezza, dal momento che l'efficacia non è provata.

Trattare le epidemie

Farmaci omeopatici prescritti da professionisti specificamente formati possono trattare con successo epidemie di malattie infettive, anche dove non ci sono altre alternative. Per esempio, i farmaci omeopatici hanno dimostrato di alleviare e ridurre la durata dei sintomi durante le epidemie di influenza.

Farmaci costituzionali

Il medico potrà prescrivere una medicina omeopatica che è stata individualmente selezionata per voi. Il farmaco può aumentare il vostro benessere generale e lo stato di salute, rendendo meno probabile contrarre un'infezione oppure aiutandovi a ristabilirvi più velocemente qualora vi ammalaste. Questa è nota come prescrizione di un farmaco costituzionale.

In sintesi

Alla fine la decisione è vostra, ma discutere le vostre ansie o paure con un medico può aiutarvi a decidere, sulla base delle migliori informazioni disponibili. Un elenco di medici formati in omeopatia è disponibile sul nostro sito web www.britishhomeopathic.org/ La Facoltà di Omeopatia segue le linee guida sulla vaccinazione del Dipartimento della Salute [l'equivalente del Ministero della Salute in Italia, nota del traduttore] e raccomanda che la vaccinazione sia effettuata normalmente, a meno che non siano presenti controindicazioni mediche.

27. Mio figlio potrebbe avere un'immunità naturale contro il tetano? Esiste un esame di laboratorio per saperlo?

E' accaduto che alcuni genitori decidessero di testare la quantità di anticorpi contro il tetano nel sangue dei loro figli non vaccinati, nella speranza di evitare la vaccinazione qualora il risultato fosse stato positivo. In effetti molti laboratori hanno i reagenti per effettuare questo esame, ma la domanda fondamentale è: esiste un livello di anticorpi nel sangue tale da garantire che un individuo è protetto dal tetano? La questione non è semplice, per varie ragioni:

- convenzionalmente si indica come protettiva una concentrazione pari a 0,01 UI/ml. Questo dato è ricavato dai test di neutralizzazione in vivo, cioè effettuati sull'animale da esperimento. Normalmente i laboratori utilizzano invece i test in vitro, cioè in provetta. C'è corrispondenza tra il dato ottenuto in vivo e quello in vitro? Non in tutti i casi, dipende infatti dal tipo di test;
- i test in vitro per dosare gli anticorpi contro il tetano non sono tutti uguali: ecco perché un risultato di 0,01 UI/ml può essere protettivo se ottenuto con un test e non protettivo con un altro test. Con alcune metodiche il livello considerato protettivo è 10 volte più alto, cioè pari a **0,1 UI/ml**;
- sono stati descritti casi di tetano in pazienti che avevano livelli di anticorpo superiori a 0,01 UI/ml. Per questi casi sono state formulate due ipotesi: a) il test in vitro ha sovrastimato il titolo anticorpale (ciò è possibile se non si usa una particolare metodica chiamata "ELISA modificato"); b) la quantità di tossina prodotta era molto elevata, pertanto il livello di anticorpo, benché superiore alla soglia protettiva, non è risultato sufficiente (Roper 2013).

L'obiettivo della vaccinazione e dei periodici richiami è di produrre livelli di anticorpo molto elevati che, in quanto tali, conferiscono un'adequata protezione contro il tetano. Se, anziché dosare gli anticorpi, si

somministrano sia il vaccino sia i richiami, si ottengono concentrazioni di anticorpo costantemente elevate in grado di scongiurare la minaccia del tetano (*Borrow 2007*).

Un referto di laboratorio che riporta un valore pari o di poco superiore a quello protettivo non garantisce nulla e chi diffonde un'informazione di questo tipo non ha evidentemente interpretato in modo corretto i dati di letteratura sugli aspetti immunologici del tetano. Tale interpretazione è potenzialmente in grado di produrre dei danni, a causa del senso di falsa sicurezza che alcuni genitori possono sviluppare in presenza di un dato di laboratorio che attesti un livello teoricamente protettivo (sempre che la metodica utilizzata sia affidabile, giacché alcune metodiche sovrastimano il livello degli anticorpi contro la tossina tetanica).

Ma esiste davvero l'immunità naturale contro il tetano? Uno studio avrebbe rilevato il ruolo di precarie condizioni di vita nell'acquisizione di tale immunità, registrando - tra i non vaccinati - livelli anticorpali più elevati nei bambini con basso status socio-economico rispetto ai bambini della classe media in San Paolo del Brasile (*Veronesi 1975*). Anticorpi protettivi sono stati rilevati in profughi non vaccinati provenienti dall'Etiopia e immigrati in Israele (*Matzkin 1985*). Tuttavia, anche ammettendo l'esistenza di una possibile immunità naturale, questa sembrerebbe acquisita a causa di condizioni di vita piuttosto disagiate, ben lontane dai nostri attuali standard occidentali. Occorre inoltre sottolineare che la tossina del tetano non è normalmente in grado di provocare una risposta immunitaria da parte dell'organismo, neppure in coloro che hanno superato il tetano: questi pazienti infatti, una volta guariti, devono essere vaccinati.

La teoria dell'immunità naturale verso il tetano mostra alcuni punti deboli (*Borrow 2007*): il fatto che alcuni studi abbiano dimostrato la presenza di anticorpi anti-tetano in persone che si dichiarano non vaccinate non può escludere la possibilità di una precedente somministrazione del vaccino (in assenza di registri di vaccinazione, come spesso accade nei Paesi in via di sviluppo); inoltre vi sono studi che hanno trovato anticorpi anti-tetano probabilmente dovuti alla reazione crociata con altri antigeni. Studi in bambini africani, reclute indiane, persone che lavoravano a contatto con i cavalli (che normalmente albergano spore tetaniche nell'intestino), donne in gravidanza (Nuova Guinea), persone sane (Burkina Faso) hanno dimostrato che le popolazioni dei Paesi in via di sviluppo con un elevato livello di esposizione alle spore di tetano non hanno anticorpi anti-tetano (*Borrow 2007*).

28. Malattie come il morbillo una volta non erano considerate pericolose: perché allora dovrei vaccinare mio figlio?

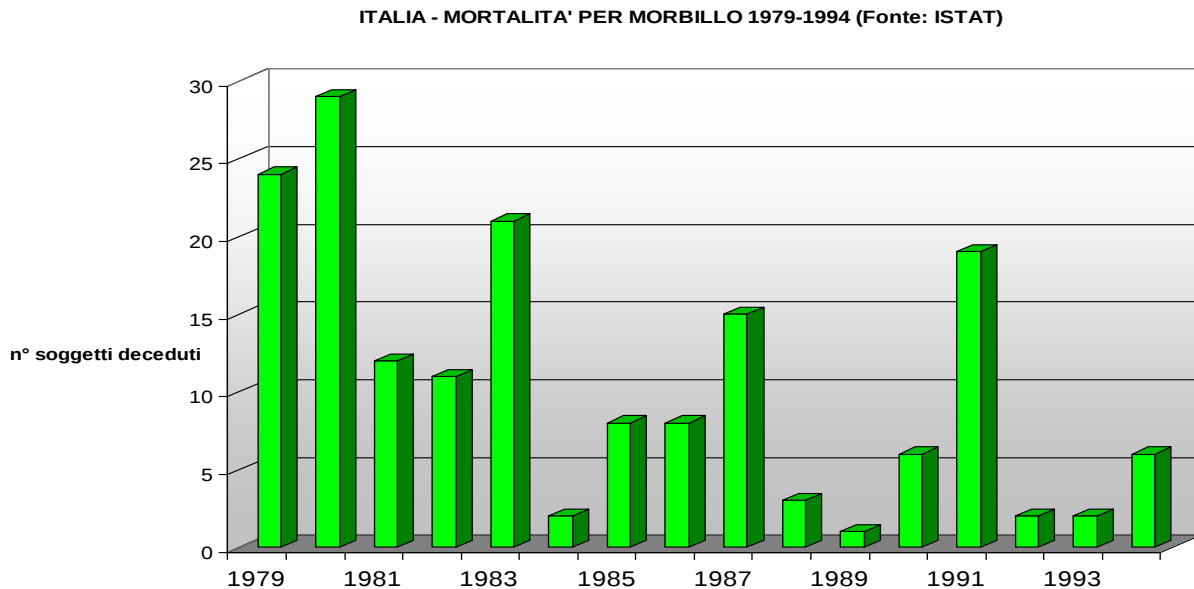
Più di un secolo fa i testi di Malattie Infettive già descrivevano il morbillo come una malattia potenzialmente grave. Abbiamo recuperato un testo tedesco del 1896 in cui le possibili complicazioni della malattia sono descritte in modo preciso (*Dippe 1896*): è rimarchevole il fatto che in un'epoca in cui la causa del morbillo era ancora sconosciuta, l'autore del testo descriva con molti dettagli le complicazioni della malattia che conosciamo bene ancor oggi, includendo tra queste anche la possibile sovrapposizione di infezioni batteriche. Introducendo la descrizione delle complicazioni l'autore scrive: "I sintomi possono essere complessivamente di scarsa entità oppure, all'opposto, si possono presentare in modo molto violento, sicché noi ci troviamo ad avere a che fare con una grave malattia".

La copertura vaccinale contro il morbillo (ossia la percentuale dei bambini vaccinati) non è omogenea nel nostro Paese. Nel 2002 il divario nord-sud era particolarmente pronunciato, e in vaste aree del meridione la copertura vaccinale era intorno al 50%. Nel 2002 si è verificata una grave epidemia di morbillo, che ha interessato proprio le aree con una minore copertura vaccinale. Ecco il risultato (*Filia 2005*):

- oltre 40.000 casi
- 3.072 ricoveri per morbillo e relative complicanze, tra le quali ricordiamo:
- 81 encefaliti
- 77 episodi di convulsione
- 391 polmoniti
- 235 altre complicanze respiratorie (soprattutto bronchite)
- 16 trombocitopenie (diminuzione delle piastrine nel sangue)

- sono inoltre stati segnalati 4 decessi.

Prima che si avviassero programmi di vaccinazione contro il morbillo, questa malattia causava in Italia periodicamente delle importanti epidemie. Il numero dei decessi per morbillo in Italia è ricavabile dai dati ISTAT. Il grafico che segue riporta i casi di morte dovuta al morbillo nel periodo 1979-1994.



29. E' vero che l'immunità da vaccino è molto meno efficace di quella naturale?

La vaccinazione non è mai un atto individuale. Non si vaccina il singolo bambino, si vaccina una popolazione. Esistono quindi due aspetti: la protezione del singolo e la protezione della collettività tramite l'immunità di gruppo. Per quanto riguarda la protezione del singolo, è vero che alcune vaccinazioni producono una risposta immunitaria inferiore rispetto a quella indotta dalla malattia. Tuttavia questo inconveniente è compensato dal fatto che i programmi di vaccinazione estendono questa immunità a tutti. Ecco perché, nei Paesi in cui le strategie vaccinali sono state applicate con rigore e coerenza, le malattie prevenibili con la vaccinazione sono scomparse (polio e difterite in molti Paesi; morbillo, parotite e rosolia in Finlandia ecc). Prendiamo ad esempio il morbillo e la rosolia. Nei Paesi sviluppati tutti i bambini (maschi e femmine) vengono vaccinati contro morbillo, parotite e rosolia a 12 – 15 mesi una prima volta e a 5-6 anni una seconda volta. Gli studi condotti sul lungo termine (sino a decenni dopo la vaccinazione) dimostrano la presenza di anticorpi dosabili nella grande maggioranza dei vaccinati. Se a questa lunga durata della protezione si abbina un'elevata percentuale di vaccinati, si ottiene come risultato l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita.

Peraltro vi sono malattie, come il tetano e la difterite, in cui l'immunità naturale è poco protettiva. Infatti chi ha superato queste due malattie deve comunque essere vaccinato, perché – pur essendo sopravvissuto alla malattia naturale – l'immunità che ha sviluppato è debole e non duratura. La pertosse induce un'immunità che dura in genere non più di 15 anni. Ecco perché attualmente la pertosse è più frequente tra gli adolescenti e adulti piuttosto che tra i bambini: una persona che ha superato la pertosse nell'infanzia può riammalarsi in età adulta. Tra i bambini non vediamo più le grandi epidemie di pertosse del passato, perché sono quasi tutti vaccinati. Quindi **è più facile che il batterio della pertosse circoli tra gli adolescenti e adulti, inclusi coloro che hanno superato la malattia naturale. Queste persone possono trasmettere la pertosse ai bambini non vaccinati o perché ancora troppo piccoli (bambini da 0 a 2 mesi di età) o perché i loro genitori hanno rifiutato la vaccinazione.** Chi da bambino è stato vaccinato contro la pertosse può invece continuare ad essere

protetto, perché in occasione del richiamo decennale contro il tetano può contemporaneamente ricevere un richiamo contro la difterite e la pertosse (esiste un prodotto trivalente specifico per gli adolescenti e adulti).

30. Perché esistono medici, inclusi alcuni pediatri, o in generale soggetti con una formazione di tipo scientifico, che si professano contrari alle vaccinazioni?

Sono molto pochi i soggetti che lavorano in ambito scientifico o sanitario e che manifestano un atteggiamento contrario alle vaccinazioni. In una parte dei casi si tratta di persone senza una formazione specifica nel campo della vaccinologia e dell'epidemiologia delle malattie infettive: tra i personaggi più noti in ambito internazionale troviamo un genetista, una micropaleontologa, un chiropratico, un radiologo, uno psicologo, una nefrologa, etc. In altri casi si tratta effettivamente di pediatri, i quali hanno un approccio alle malattie infettive decisamente non convenzionale: le loro opinioni, rispettabili come lo è qualunque opinione, non trovano una collocazione in ambito scientifico, dove invece contano i fatti e dove conta ciò che è dimostrato con i dati ricavati dagli studi. Purtroppo esistono anche dei personaggi come il già citato Andrew Wakefield, noto per aver costruito un collegamento tra vaccini e autismo in modo fraudolento, per puro tornaconto personale.

Sono noti diversi casi di scienziati con un curriculum del tutto rispettabile che, in un dato momento della loro vita, hanno sviluppato convinzioni non fondate scientificamente o persino bizzarre. E' ad esempio il caso di Peter Duesberg, un affermato virologo il quale ad un certo punto ha iniziato a sostenere che l'AIDS non sia causato dal virus HIV. Un altro caso eclatante è quello del premio Nobel per la chimica Linus Pauling, il quale nei suoi ultimi anni si diceva convinto che alte dosi di vitamine ad azione antiossidante fossero in grado di curare il cancro e di prevenire diverse malattie. Sottoposte a verifica sperimentale, queste convinzioni si sono rivelate completamente sbagliate.

Poiché la comunità scientifica è così saldamente schierata a favore delle vaccinazioni, qualcuno ha ideato la teoria del complotto: le Università, gli Enti governativi che si occupano di prevenzione delle malattie infettive, le Associazioni scientifiche di Pediatri e Igienisti, i singoli medici e le industrie produttrici lavorerebbero insieme in una logica di puro profitto, perché la vaccinazione di massa rappresenta un grosso business. Coinvolgere tutte queste persone (decine di migliaia in tutto il mondo) in un unico complotto è tuttavia molto difficile, a meno di non pensare che il 99,9% dei medici e pediatri siano disonesti.

Peraltro la vaccinazione di massa, diminuendo la frequenza della complicazioni, diminuisce anche il numero dei farmaci che servono per curarle: è infatti dimostrato che vaccinare è un investimento per la nostra società, perché produce una diminuzione dei ricoveri ospedalieri e del consumo di farmaci.

Inoltre, pochi sanno che **la spesa complessiva per i vaccini è enormemente inferiore a quella di alcuni farmaci di uso comune.** Per esempio, nel 2013 il nostro Servizio Sanitario Nazionale ha impiegato il 4,7% della spesa per farmaci nell'acquisto di una sola categoria di prodotti (gli inibitori di pompa, usati per la cura dell'ulcera peptica e del reflusso gastro-esofageo), mentre l'acquisto di tutti i vaccini, sia pediatrici sia per l'adulto, ha inciso soltanto per l'1,6% (*AIFA, 2014*). Questo sarebbe il famoso "business dei vaccini" di cui parla la propaganda anti vaccinale: l'1,6% della spesa farmaceutica in Italia in un anno!

Detto questo, è opportuno sottolineare che in tempi recenti, specialmente nei Paesi anglosassoni, è iniziato un dibattito sul conflitto di interessi in Medicina e sui rischi che la libertà di ricerca scientifica potrebbe correre sotto la pressione degli interessi economici delle aziende produttrici di farmaci e dispositivi medici. I settori più sensibili della comunità scientifica hanno ben presente questa problematica, e sono ormai numerose le pubblicazioni e gli studi sull'argomento. Pensiamo tuttavia che sia evidente l'enorme differenza, prima di tutto metodologica, tra le teorie complottistiche dei movimenti contrari alle vaccinazioni e il libero dibattito che, all'interno e fuori della comunità scientifica, si sta sviluppando su questo tema.

31. Perché alcune Regioni italiane hanno iniziato un cammino di superamento dell'obbligo di vaccinazione? Per quale motivo si ritiene che non sia più necessaria l'obbligatorietà?

In virtù dell'autonomia conferita dalla Costituzione alle Regioni, il Piemonte (2006), il Veneto (2008) e altre realtà locali hanno iniziato un percorso che tende all'eliminazione dell'obbligo vaccinale. Il Piemonte ha semplicemente sospeso l'attivazione delle procedure in caso di rifiuto delle vaccinazioni (sanzioni, segnalazione al Tribunale per i Minori), il Veneto ha sospeso in toto gli effetti delle leggi che prevedono l'obbligatorietà per alcune vaccinazioni.

E' auspicabile che questo cammino prosegua: **è nostra convinzione che sia opportuno giungere all'abolizione dell'obbligo vaccinale in nome della libertà di scelta garantita dall'art. 32 della Costituzione e dalla Convenzione di Oviedo del 1997** (Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la dignità dell'essere umano riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina). **Riteniamo infatti che una società avanzata non abbia bisogno dell'obbligo vaccinale** per garantire il diritto alla salute della popolazione, ma si debba affidare alla scelta libera e consapevole dei cittadini. Peraltro solo un voto del Parlamento può definitivamente abrogare le leggi che prevedono l'obbligo vaccinale. Sino a quel momento tali leggi sono formalmente in vigore, sia pure temperate da eventuali provvedimenti delle Regioni come quelli dianzi menzionati.

Bibliografia

- AAP – American Academy of Pediatrics. Policy Statement. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Expansion of Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. 2011 www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-2284
- ACIP. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. 2011;60 (RR02):1-60 <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf>
- Adachi JA, D'Alessio FR, Ericsson CD. Reactive Arthritis Associated with Typhoid Vaccination in Travelers: Report of Two Cases with Negative HLA-B27. *J Travel Med* 2000; 7:35–36.
- AIFA. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2013. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2014. www.agenziafarmaco.gov.it
- Albano A, Salvaggio L. Manuale di Igiene. Piccin, 1987.
- Allen Hauser W. The Prevalence and Incidence of Convulsive Disorders in Children. *Epilepsia* 2007;35:S1-S6.
- Anderson HR, Poloniecki JD, Strachan DP et al. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Am J Public Health* 2001;91:1126-9.
- Andrews N, Miller E, Grant A, et al. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not show a causal association. *Pediatrics*, 2004;114:584-591.
- Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2001;344:327-332.
- Assael B. Il favoloso innesto. Storia sociale della vaccinazione. Laterza, Bari 1995.
- Austin DW, Shandley KA, Palombo EA. Mercury in vaccines from the Australian childhood immunization program schedule. *J Toxicol Environ Health A*. 2010;73:637-40.
- Baraff LJ, Shields WD, Beckwith L, et al. Infants and children with convulsions and hypotonic-hyporesponsive episodes following Diphtheria-Tetanus-Pertussis immunization: follow-up evaluation. *Pediatrics* 1988;81:789-94.
- Barlow WE, Davis RL, Glasser JW et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001;345:656-61.
- Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM et al. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study *Lancet Neurol*, 2006;5:488–492.
- Bernsen RM, de Jongste JC, Koes BW. Diphtheria tetanus pertussis poliomyelitis vaccination and reported atopic disorders in 8-12-year-old children. *Vaccine* 2006;24:2035-42.
- Bolt F, Cassiday P, Tondella ML et al. Multilocus Sequence Typing Identifies Evidence for Recombination and Two Distinct Lineages of *Corynebacterium diphtheriae*. *J Clin Microbiol* 2010;48:4177-4185
- Borrow R, Balmer P, Roper MH. Immunological basis for immunization series. Module 3 – Tetanus Update 2006 World Health Organization 2007 http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595551_eng.pdf
- Chen RT, Moses JM, Markowitz LE, Orenstein WA. Adverse events following measles-mumps-rubella and measles vaccinations in college students. *Vaccine* 1991; 9: 297-299.
- Chess S, Fernandez P, Korn S. Behavioral Consequences of Congenital Rubella. *J Pediatr* 1978;93:699-703.
- Confavreux C, Suissa S, Saddier P et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2001;344:319-326.
- Conyn-van Spaendonck MA, Oostvogel PM, van Loon AM, van Wijngaarden JK, Kromhout D. Circulation of poliovirus during the poliomyelitis outbreak in The Netherlands in 1992-1993. *Am J Epidemiol* 1996;143:929-35.
- Crovati P, Principi N. "Le vaccinazioni", Pacini Editore 2001.
- Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA* 2001; 285:1183–5.
- De Jesus NH. Epidemics to eradication: the modern history of poliomyelitis. *Virology Journal* 2007;4:70.
- Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD004407. DOI: 10.1002/14651858.CD004407.pub3.
- Destefano F, Mullooly JP, Okoro CA et al. Childhood immunizations, Vaccination Timing, and risk of Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics* 2001;108:E112 www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/6/e112
- DeStefano F, Gu D, Kramarz P. et al Childhood vaccinations and the risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:498–504.
- DeStefano F, Bhasin TK, Thompson WW, Yeargin-Allsopp M, Boyle C. Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta. *Pediatrics* 2004; 113:259–66.
- DeStefano F, Price CS, Weintraub ES. Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J Pediatr*. 2013;163:561-7.

de Vries RD, de Swart RL. Measles immune suppression: functional impairment or numbers game? *PLoS Pathog.* 2014;10:e1004482.

DeWilde S, Carey IM, Richards N, Hilton SR, Cook DG. Do children who become autistic consult more often after MMR vaccination? *Br J Gen Pract* 2001;51:226-7.

Dippe H. *Infektionskrankheiten*. Leipzig 1896, Verlagsbuchhandlung Weber.

Dittmann S. Resurgence of communicable diseases in Europe. *World Health – The magazine of the World Health Organization*. 1997 (1) January February: 24-25.

Duclos P, Ward BJ. Measles Vaccines: A Review of Adverse Events. *Drug Safety* 1998;6:435-54.

Duderstad SK, Rose CE, Reala TM et al. Vaccination and risk of type 1 diabetes mellitus in active component U.S. Military, 2002–2008. *Vaccine* 2012;30:813-819.

Durrheim DN, Cashman P. Addressing the immunization coverage paradox: A matter of children's rights and social justice. *Clin Ther* 2010;32:1496-8.

ECDC. Wild-type poliovirus 1 transmission in Israel – what is the risk to the EU/EEA? Stockholm: ECDC; 2013 www.ecdc.europa.eu

Esposito S, Tansey S, Thompson A et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17:1017-26. Epub 2010 Apr 28
<http://cvi.asm.org/content/17/6/1017.long>

Fair E, Murphy TV, Golaz A et al. Philosophic Objection to Vaccination as a Risk for Tetanus Among Children Younger than 15 years. *Pediatrics* 2002;109:E2.

Farrington P, Miller E. Measles vaccination as a risk factor for inflammatory bowel disease [letter]. *Lancet* 1995; 345: 1362.

Farrington CP, Miller E, Taylor B. MMR and autism: further evidence against a causal association. *Vaccine* 2001; 19: 3632 – 3635.

Feeney M, Clegg A, Winwood P, Snook J. A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. *Lancet* 1997; 350: 764-6.

Filia A, Brenna A, Panà A et al. Ricoveri per morbillo in Italia nel 2002: valutazione dell'impatto in termini di salute e di costi- Rapporti ISTISAN 2005 www.iss.it/binary/publ/publi/05-3.1118062061.pdf

Filia A, Bella A, von Hunolstein C et al. Tetanus in Italy 2001-2010: a continuing threat in older adults. *Vaccine* 2014;32:639-44.

Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith IJ, Golding J. The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. *BMJ* 2001;322:822.

Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics* 2001; 108:e58.

Fombonne E, et al. Pervasive Developmental Disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and Links with Immunizations. *Pediatrics*. 2006;118:139-150.

Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998;351:356 – 361.

Giovanetti F, Pellegrino A. A case of tetanus in a child whose parents refused immunisation – Piedmont Region, Italy, 2006. *Euro Surveill.* 2007;12(25):pii=3223. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3223>

Godlee F, Smith J, Marcovitch H. Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. *BMJ* 2011;342:c7452.

Goldblatt D, Miller E. Nonspecific Effects of Vaccines. *JAMA* 2014;311:804-805.

Graves P, Barriga KJ, Norris JM, et al. Lack of association Between Early Childhood Immunizations and Beta-cell autoimmunity. *Diabetes Care* 1999;10:1694-97.

Grüber C, Nilsson L, Björkstén B. Do early childhood immunizations influence the development of atopy and do they cause allergic reactions? *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:296 – 311.

Grüber C, Illi S, Lau S et al. Transient suppression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage. *Pediatrics*. 2003 Mar;111(3):e282-8.

Grüber C, Warner J, Hill D, Bauchau V. Early atopic disease and early childhood immunization--is there a link? *Allergy* 2008;63:1464-72.

Guilfoile P. *Deadly diseases and epidemics: Diphtheria*. Chelsea House, New York 2009.

Haga Y, Funakoshi O, Kuroe K, et al. Absence of measles viral genomic sequence in intestinal tissues from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction. *Gut* 1996;38:211-5.

Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr.* 2015;169:56-62.

Heininger U, Kleemann WJ, Cherry JD; Sudden Infant Death Syndrome Study Group. A controlled study of the relationship between Bordetella pertussis infections and sudden unexpected deaths among German infants. *Pediatrics*. 2004;114(1):e9-15.

- Henderson J, North K, Griffiths M. et al. Pertussis vaccination and wheezing illnesses in young children: a prospective cohort study. *BMJ* 1999;318:1173–1176.
- Hennino A, Cornu C, Rozieres A et al. Influence of measles vaccination on the progression of atopic dermatitis in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:385-90.
- Heron J, Golding J, and ALSPAC Study Team. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not show a causal association. *Pediatrics*. 2004;114:577-583.
- Hoffman HJ, Hunter JC, Damus K, et al. Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death: results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome risk factors. *Pediatrics* 1987;79:598–611.
- Honda H, Shimizu Y, Rutter M. No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:572-9.
- Huang WT, Paul M. Gargiullo, Karen R. Broder et al. Lack of Association Between Acellular Pertussis Vaccine and Seizures in Early Childhood. *Pediatrics* 2010;126:263-269.
- Hviid A, et al. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *Journal of the American Medical Association* 2003;290:1763-1766.
- Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood Vaccination and Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1398-1404.
- Hviid A, Wohlfahrt J, Stellfeld M, Melbye M. Childhood Vaccination and Nontargeted Infectious Disease Hospitalization. *JAMA* 2005;294:699-705.
- Institute of Medicine 2012. Adverse effects of vaccines: Evidence and causality. Washington, DC: The National Academies Press.
- Jefferson T, Demicheli V. No evidence that vaccines cause insulin dependent diabetes mellitus. *J. Epidemiol Community Health* 1998; 52:674-675.
- Kaye JA et al. Mumps, measles and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 2001;174:387-390
- Keith LS, Jones DE, Chou C. Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. *Vaccine* 2002;20:S13–S17.
- Klein NP, Lewis E, Fireman B et al. Safety of Measles-Containing Vaccines in 1-Year-old Children. *Pediatrics*. 2015 Jan 5. pii: peds.2014-1822.
- Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol* 2014;71:1506-13.
- Ludlow M, Lemon K, De Vries RD, McQuaid S, Millar E, et al. Measles virus infection of epithelial cells in the macaque upper respiratory tract is mediated by sub-epithelial immune cells. *J Virol* 2012;87: 4033–4042.
- Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002;347:1477–82.
- Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, et al. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 2003;112:604-6.
- Maglione MA, Lopamudra D, Raaen L et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization of US Children: A Systematic Review. *Pediatrics* 2014 DOI: 10.1542/peds.2014-1079.
- Mäkelä A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic Disorders After Measles-Mumps-Rubella Vaccination. *Pediatrics* 2002;110:957 -963.
- Mandolini D et al. Epidemiologia del tetano in Italia. *BEN - Notiziario ISS - Vol.15 - n.3. Marzo 2002* http://www.epicentro.iss.it/ben/pre_2002/marzo02/2.htm
- Manor Y, Shulman LM, Kaliner E, Hindiyeh M, Ram D, Sofer D, Moran-Gilad J, Lev B, Grotto I, Gamzu R, Mendelson E. Intensified environmental surveillance supporting the response to wild poliovirus type 1 silent circulation in Israel, 2013. *Euro Surveill*. 2014;19(7):pii=20708. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20708>
- Martignon G, Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I et al. Does childhood immunization against infectious diseases protect from the development of atopic disease? *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:193-200.
- Matheson MC, Haydn Walters E, Burgess JA et al. Childhood immunization and atopic disease into middle-age--a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:301-6.
- Matzkin H and Regev S. Naturally acquired immunity to tetanus toxin in an isolated community. *Infect Immun* 1985;48:267-268
- McIntosh AM, McMahon J, Dibbens LM, Iona X, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2010;9:592-8. Epub 2010 May 4.
- Miller E, Andrews N, Waight P, Taylor B. Bacterial infections, immune overload, and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2003;88:222-223.

Miller E, Andrews N, Waight P et al. Safety and immunogenicity of coadministering a combined meningococcal serogroup C and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and measles, mumps, and rubella vaccine at 12 months of age. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18:367-72. Epub 2010 Dec 29.

Mitchell EA, Stewart AW, Clements M. Immunisation and the sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group. *Arch Dis Child* 1995;73:498-501.

Mitkus RJ, King DB, Hess MA et al. Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. *Vaccine* 2011;29:9538-9543.

Mullooly J P, Pearson J, Drew L. et al Wheezing, lower respiratory disease and vaccination of full term infants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:21-30.

Murch SH et al. Retraction of an interpretation. *The Lancet* 2004;363:750.

Nakajima K, Dharmage SC, Carlin JB et al. Is childhood immunisation associated with atopic disease from age 7 to 32 years? *Thorax* 2007;62:270-5. Epub 2006 Nov 7.

National Advisory Committee on Immunization. Statement on the recommended use of pentavalent and hexavalent vaccines. CCDR 1 February 2007. Volume 33. ACS-1 <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07pdf/acs33-01.pdf>

National Cancer Institute, 2004. Formaldehyde and Cancer: Questions and Answers www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/formaldehyde

Nelson K, Bauman M. Thimerosal and autism? *Pediatrics* 2003;111:674-679.

Nilsson L, Kjellman N, Björkstén B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:734-738.

Offit PA, Quarles J, Gerber MA et al. Addressing Parents' Concerns: Do Multiple Vaccines Overwhelm or Weaken the Infant's Immune System? *Pediatrics* 2002;109:124-129.

Offit PA, Kew RK. Addressing Parents' Concerns: Do Vaccines Contain Harmful Preservatives, Adjuvants, Additives, or Residuals? *Pediatrics* 2003;112:1394-1401.

Offit PA, Director, Vaccine Education Center, Children's Hospital of Philadelphia
Source: Q&A, Vol. 2 - Fall 2008
<http://www.chop.edu/export/download/pdfs/articles/vaccine-education-center/thimerosal.pdf>

Orenstein WA, Perry RT, Halsey NA. The Clinical Significance of Measles: A Review. *J Infect Dis* 2004;189 (Supplement 1): S4-S16.

Oostvogel PM, van Mwinjgaarden JK, van der Avoort HGAM et al. Poliomyelitis outbreak in unvaccinated community in the Netherlands, 1992-93. *Lancet* 1994;334: 665-70.

Otto S, Mahner B, Kadow I, Beck JF, Wiersbitzky SK, Bruns R. General non-specific morbidity is reduced after vaccination within the third month of life--the Greifswald study. *J Infect* 2000;41:172-5.

Pahud BA, Rowhani-Rahbar A, Glaser C et al. Lack of association between childhood immunizations and encephalitis in California, 1998-2008. *Vaccine*. 2012;30:247-53.

Parker SK, Schwartz B, Todd J and Pickering LK. Thimerosal-Containing Vaccines and Autistic Spectrum Disorder: A Critical Review of Published Original Data. *Pediatrics* 2004;114:793-804.

Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJ, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1127-34.

Patriarca PA, Beeler JA. Measles vaccination and inflammatory bowel disease [comment]. *Lancet* 1995; 345:1062-63.

Peltola H, Patja A, Leinikki P, Valle M, Davidkin I, Paunio M. No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet* 1998; 351:1327-8.

Prevots DR, Ciofi degli Atti ML, Sallabanda A et al. Outbreak of Paralytic Poliomyelitis in Albania, 1996: High Attack Rate Among Adults and Apparent Interruption of Transmission Following Nationwide Mass Vaccination. *Clin Infect Dis* 1998; 26:19-25.

Price CS, Thompson WW, Goodson B et al. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics*. 2010;126:656-64.

Pruna D, Balestri P, Zamponi N et al. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 7:13-22.

Ray P, Hayward J, Michelson D et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination. Lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:768-733.

Raz R, Roberts AL, Lyall K. Autism Spectrum Disorder and Particulate Matter Air Pollution before, during, and after Pregnancy: A Nested Case-Control Analysis within the Nurses' Health Study II Cohort. *Environ Health Perspect*; DOI:10.1289/ehp.1408133 <http://ehp.niehs.nih.gov/1408133/>

Reynolds AH, Joos HA. Eczema vaccinatum. *Pediatrics*. 1958;22:259-67.

RKI - Robert Koch Institut. TOKEN-Studie über Todesfälle bei Kindern im 2.-24. Lebensmonat. RKI 2011 http://www.rki.de/DE/Content/GBE/Erhebungen/WeitereEpiStudien/TOKEN_Studie/token_node.html

Roper MH et al. Tetanus toxoid. In: Plotkin S, Orenstein WA, Offit PA (Eds.) Vaccines. Saunders 2013.

Rosenlund H, Bergström A, Alm JS et al. Allergic disease and atopic sensitization in children in relation to measles vaccination and measles infection. *Pediatrics* 2009;123:771-8.

Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R et al. The familial risk of autism. *JAMA* 2014;311:1770-1777.

Schendel DE, Grønberg TK, Parner ET et al. The Genetic and Environmental Contributions to Autism. Looking Beyond Twins. *JAMA* 2014;311:1738-1739.

Schmitz R, Poethko-Nueller C, Reiter S, Schlaud M. Vaccination status and health in children and adolescents. *Deutsches Aerzteblatt International* 2011;108:99-104.

Schneeweiss B, Pfeleiderer M, Keller-Stanislawski B. Impfsicherheit heute. *Deutsches Aerzteblatt* 2008;105:590-5.

Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol.* 1979; 110:105-123.

Sørup S, Benn CS, Poulsen A et al. Live Vaccine Against Measles, Mumps, and Rubella and the Risk of Hospital Admissions for Nontargeted Infections. *JAMA* 2014;311:826-835.

Spycher BD, Silverman M, Egger M et al. Routine vaccination against pertussis and the risk of childhood asthma: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2009;123:944-50.

Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, et al. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Med* 2003;25:101-6.

Stojanov S, Liese J, Belohradsky BH. Hospitalization and complications in children under 2 years of age with Bordetella pertussis infection. *Infection* 2000;28:106-10.

Stoner R, Chow ML, Boyle MP et al "Patches of disorganization in the neocortex of children with autism" *N Eng J Med* 2014; 370: 1209-1219.

Stratton K et al. Immunization safety Review. SV40 contamination of polio vaccine and cancer. Institute of Medicine 2002. The National Academies Press, Washington DC www.iom.edu

Strauss JH, Strauss EG. Viruses and human disease. Academic Press, 2008.

Strickler H. Immunization safety review. Epidemiological evidence regarding a causal association between SV40-contaminated poliovirus vaccines and human cancer. Institute of Medicine 2002 www.iom.edu

Strömmland K, Nordin V, Miller M, et al. Autism in Thalidomide Embryopathy: A Population Study. *Developmental Med Child Neurol* 1994;36:351-356.

Sun Y, Christensen J, Hviid A et al. Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B. *JAMA.* 2012;307:823-31.

Taylor B, Miller E, Farrington CP et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999;353:2026-29.

Taylor B et al. Measles, Mumps and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002;324:393-396.

Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 2014;32:3623-9.

Thompson W et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *NEJM* 2007;357:1281-1292.

Tozzi AE, Bisiacchi P, Tarantino V et al. Neuropsychological Performance 10 Years After Immunization in Infancy With Thimerosal-Containing Vaccines *Pediatrics* 2009;123:475 - 482

Traversa G, Spila-Alegiani S, Bianchi C, Ciofi degli Atti M, Frova L, et al. Sudden Unexpected Deaths and Vaccinations during the First Two Years of Life in Italy: A Case Series Study. *PLoS ONE* 2011;6:e16363

Uhlmann V, Martin CM, Sheils O, Pilkington L, Silva I, Killalea A, Murch SB, Walker-Smith J, Thomson M, Wakefield AJ, O'Leary JJ. Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Mol Pathol* 2002;55:84-90.

United States Court of Federal Claims. Theresa and Michael Cedillo vs. Secretary of Health and Human Services. Docket Number 98-916V. Washington, June 22, 2007.

Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M et al. The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: the first case-control study in Asia. *Vaccine* 2012;30:4292-8.

Uno Y, Uchiyama T, Kuerosawa M et al. Early exposure to the combined measles-mumps-rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. *Vaccine* 2015 <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.036>.

- Vennemann MM, Hoffgen M, Bajanowski T, Hense HW, Mitchell EA. Do immunisations reduce the risk for SIDS? A meta-analysis. *Vaccine*. 2007;25:4875-9.
- Veronesi R, Correia A, Ferreira H, et al. Naturally acquired immunity: further evidence in humans and animals. In: Proceedings of the fourth international conference on tetanus; 1975 April 6–12; Dakar, Senegal. Lyon: Fondation Merieux; 1975. p. 613–26.
- Verstraeten T, et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003;112:1039-1048.
- Vogt H, Bråbäck L, Kling AM et al. Pertussis immunization in infancy and adolescent asthma medication. *Pediatrics*. 2014;134:721-8.
- Wagner KS, White JM, Neal S et al. Screening for *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* in patients with upper respiratory tract infections 2007–2008: a multicentre European study. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 519–525.
- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351:637-641.
- Walker CK, Krakowiak P, Baker A et al. Preeclampsia, Placental Insufficiency, and Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay. *JAMA Pediatr* 2014 doi:10.1001/jamapediatrics.2014.2645.
- Wassilak S, Oblapenko G, Dittmann S. Progress in Europe towards the goal of poliomyelitis eradication. *Eurosurveillance – European Communicable Disease Bulletin* 1997;2(5):39 – 41.
- Wiznitzer M. Dravet syndrome and vaccination: when science prevails over speculation. *Lancet Neurology* 2010;9:559-561.
- World Health Organization 1995. Expanded Programme on Immunization. Diphtheria epidemic in the Newly Independent States of the former USSR, 1990 - 1994. *Weekly Epidem Record* 1995; 20: 141-44.
- World Health Organization 1996. Expanded Programme on Immunization. Update: Diphtheria epidemic in the Newly Independent States of the former USSR, January 1995 – March 1996. *Weekly Epidem Record* 1996; 20: 245-50.
- World Health Organization 1997 (a). Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis. *Weekly Epidem Record*, 1997; 21: 149-52.
- World Health Organization 1997 (b). International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria No. 194, Aluminium, Geneva.
- World Health Organization 2000. WHO air quality guidelines for Europe, 2nd edition, 2000 <http://www.euro.who.int/>
- World Health Organization. Safety monitoring of medicinal products. Reporting system for the general public. Geneva, 2012. <http://www.who.int>