



CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA
SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE
EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE INFETTIVE
VIALE REGINA ELENA, 299 - 00161 ROMA
TEL. 0649904260 - FAX 0644232444

Informazioni utili sulle vaccinazioni

Roma, 14 febbraio 2005

Indice:

1. Epidemiologia di poliomielite, difterite, tetano, epatite B	2
2. Manifestazioni cliniche di poliomielite, difterite, tetano, epatite B	7
3. Valutazione della sicurezza dei vaccini	9
4. Risposta immune alle vaccinazioni e sua persistenza nel tempo	13
5. Scelta dell'età cui vengono eseguite le vaccinazioni	13
6. Calendari di vaccinazione	15
7. Coperture vaccinali nel mondo	16
8. Somministrazione contemporanea di più vaccini	16
9. Impatto delle migliorate condizioni di vita sulla frequenza delle malattie infettive	17
10. Rischio di reazioni avverse attribuibili agli adiuvanti presenti nei vaccini	18
11. Vaccini e mercurio	18
12. Accertamenti di laboratorio da eseguire prima delle vaccinazioni	19
13. Vaccino contro l'epatite B e sclerosi multipla	19
14. Autismo e vaccino contro morbillo, rosolia e parotite	20
15. Vaccini e allergie	21
16. Presenza nei vaccini di virus patogeni	22
17. Sindrome Cinese Paralitica	23

1. Epidemiologia di poliomielite, difterite, tetano, epatite B

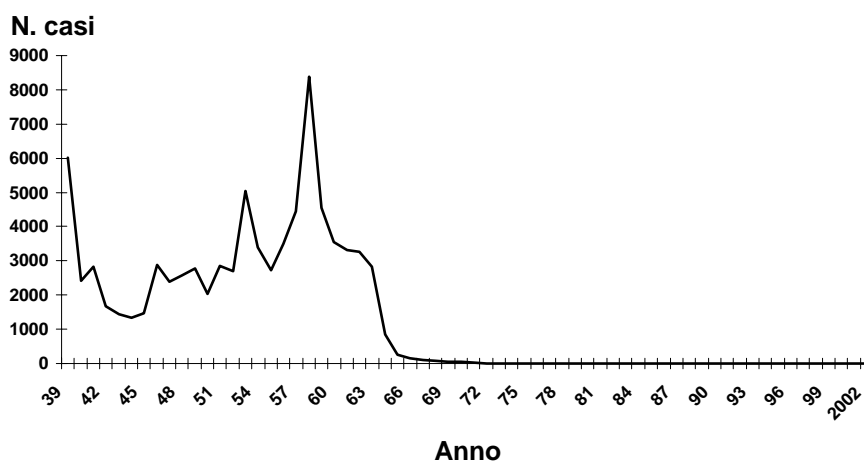
L'introduzione delle vaccinazioni ha consentito di ridurre la diffusione di malattie gravi e mortali o addirittura di eliminarle dal mondo, come è avvenuto per il vaiolo. La riduzione delle infezioni, e dei conseguenti decessi e sequele invalidanti, è andata di pari passo con l'aumento delle coperture vaccinali. Pertanto il numero delle persone che hanno sofferto di queste malattie, o che hanno conosciuto direttamente persone da esse colpite, è andato diminuendo negli anni.

Paradossalmente proprio il successo delle vaccinazioni può creare problemi nella loro accettazione, perché al diminuire di frequenza delle malattie prevenibili, diminuisce la percezione della loro gravità. Come dimostra l'esperienza di molte nazioni, però, se la copertura vaccinale non è elevata o diminuisce nel tempo, queste malattie ricompaiono facilmente.

E' quindi importante considerare sempre con attenzione l'impatto che le vaccinazioni hanno avuto sull'epidemiologia delle malattie. Nei paragrafi che seguono viene quindi illustrata la situazione nazionale di poliomielite, difterite, tetano ed epatite B. I dati provengono dal sistema di notifica obbligatorio per le malattie infettive, e si riferiscono agli anni per cui questi dati sono correntemente disponibili.

Poliomielite. La vaccinazione contro la poliomielite è stata introdotta in Italia alla fine degli anni '50, nel 1964 è stata condotta una campagna di vaccinazione di massa e la vaccinazione è di legge per tutti i nuovi nati dal 1966. Attualmente la copertura vaccinale è elevata ed il 95% dei bambini viene vaccinato entro i 2 anni di età. L'andamento della poliomielite in Italia tra il 1939 ed il 2002 è illustrato in Figura 1.

Figura 1. Andamento della poliomielite paralitica in Italia; 1939-2002



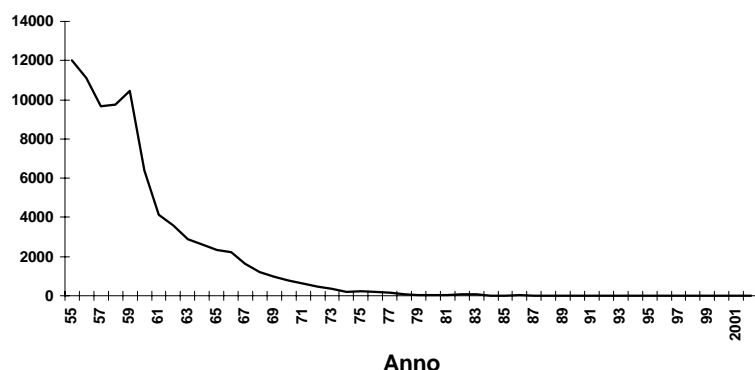
I dati si riferiscono alle notifiche obbligatorie di malattie infettive, che per la poliomielite prevedevano sia in passato che attualmente la segnalazione delle sole forme paralitiche. Tra il 1939 ed il 1962, prima dell'introduzione della vaccinazione di massa, ogni anno

venivano segnalati in media circa 3.000 casi di poliomielite paralitica, con un picco di 8.300 casi nel 1958. A partire dai primi anni '60, l'incidenza della malattia si è drasticamente ridotta e l'ultimo caso di poliomielite paralitica acquisita in Italia si è verificato nel 1982. La poliomielite, tuttavia, ha continuato ad essere presente in Europa fino al 2001. Nella regione europea dell'OMS, infatti, dal 1990 al 2001 si sono verificati nove focolai di poliomielite: in Romania (1990), Bulgaria (1991), Tagikistan (1991), Olanda (1992), Uzbekistan (1994), Russia (1995), Albania (1996), Turchia (Kurdistan, 1998), Bulgaria (2001), con parecchie centinaia di casi e decine di morti (1-3). In Olanda, l'epidemia del 1992 ha colpito i membri di una comunità di persone che per motivi religiosi rifiutano di vaccinare i propri figli. Pur vivendo in Paese industrializzato con un elevato livello di condizioni socio-economiche, questi bambini (ed anche alcuni adulti) vennero colpiti dalla poliomielite, per un totale di 72 casi, con 2 decessi (4). In Albania, invece, la polio ha colpito soprattutto adulti non adeguatamente vaccinati; i casi accertati nel 1996 sono stati 138, con 16 decessi (5). Queste epidemie sono state controllate grazie a campagne di vaccinazione di massa, e le elevate coperture vaccinali raggiunte in tutte le nazioni europee hanno consentito di eliminare la malattia. L'Europa è stata infatti dichiarata libera da polio nel giugno 2002, e, dopo il vaiolo la poliomielite è la prossima malattia candidata ad essere completamente eradicata dal mondo. Attualmente, infatti, la poliomielite è ancora presente solo in alcune nazioni dell'Asia e dell'Africa, dove si stanno conducendo grandi sforzi per garantire una adeguata protezione vaccinale. Finché la polio è presente anche in un'unica area del mondo, esiste un rischio di importazione del virus e quindi di contrarre l'infezione. Per questo, è necessario continuare ad eseguire la vaccinazione contro la polio finché la malattia non sarà completamente eliminata. Raggiunta l'eradicazione, invece, non ci sarà più rischio di ammalarsi e la vaccinazione potrà essere sospesa.

Difterite. La vaccinazione antidifterica è disponibile in Italia nel 1929 e resa obbligatoria per i nuovi nati nel 1939. La copertura vaccinale rimase però assai scarsa durante tutto il periodo della seconda guerra mondiale. L'uso del vaccino si è diffuso a partire dagli anni '50; dal 1968, la vaccinazione viene effettuata contemporaneamente al vaccino antitetanico. Dal 1981 è previsto che i bambini vengano vaccinati con 3 dosi nel primo anno di vita. Attualmente più del 95% dei bambini viene vaccinato contro difterite e tetano entro i 2 anni di età. Prima dell'introduzione del vaccino, la difterite era una malattia frequente: dall'inizio del '900 agli anni '40 venivano segnalati tra i bambini 20-30.000 casi ogni anno, con circa 1.500 decessi. L'uso su larga scala della vaccinazione ha consentito una rapida diminuzione del numero di casi e la difterite è ormai in Italia una malattia rarissima: tra il 1990 e il 2000 sono stati segnalati 5 casi, di cui uno importato dall'estero (Figura 2).

Figura 2. Andamento della difterite in Italia; 1955-2002

N. casi



L'esempio più significativo di cosa possa accadere quando in un Paese si smette di vaccinare contro la difterite è rappresentato dalla epidemia scoppiata nei Paesi dell'ex Unione Sovietica durante gli anni '90 (6). Fino al 1990 nell'Unione sovietica i casi di difterite erano pochissimi. Dopo il 1989, per gli sconvolgimenti economico-sociali conseguenti alla caduta del regime comunista, nell'ex Unione Sovietica un numero sempre minore di bambini è stato vaccinato adeguatamente contro la difterite. La conseguenza è stata un'epidemia di circa 200.000 casi di difterite, con circa 6.000 morti. Solo tra il 1992 ed il 1995 nell'ex Unione Sovietica sono stati segnalati oltre 125.000 casi di difterite, con 4.000 morti (7). La difterite ha colpito non solo i bambini, ma anche gli adulti non vaccinati. L'epidemia è ancora in corso: nel 1999 sono stati infatti notificati in Russia 838 casi di difterite, e 771 nel 2000 (dati disponibili all'indirizzo: www.epinorth.org).

E' da segnalare che si sono verificati anche dei casi in viaggiatori in Russia poi tornati nel loro Paese d'origine (in Finlandia, Polonia, Germania, Repubblica Ceca). Nei Paesi sopracitati, grazie alla elevata copertura vaccinale non si è verificata la diffusione del germe. Quanto successo nella ex Unione Sovietica dimostra come sia pericoloso smettere di vaccinare i bambini contro la difterite; in caso di ricomparsa del germe, si verificano casi non solo tra i più piccoli, ma anche tra gli adulti che da tempo non si rivaccinano, oppure che non sono mai stati immunizzati. Per questa ragione la vaccinazione contro la difterite è sempre stata inserita nei calendari vaccinali di tutti i Paesi del mondo.

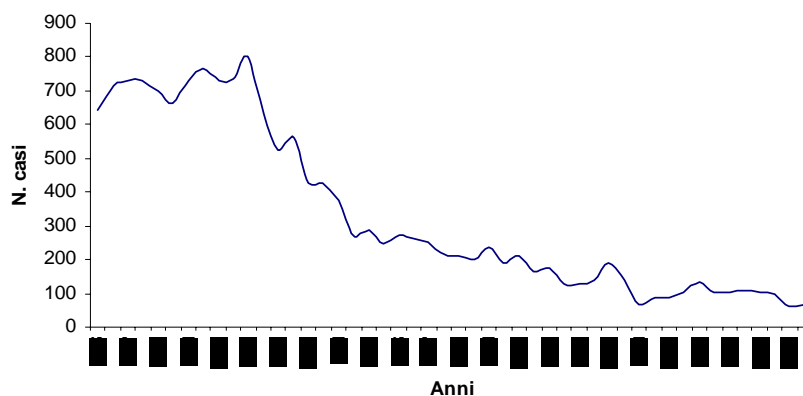
Tetano. Il germe del tetano è ubiquitario; la sua straordinaria sopravvivenza è dovuta al fatto che questo batterio produce delle spore, che resistono sia ai comuni disinfettanti che al calore. Se una spora, penetrando in una ferita, trova delle condizioni di carenza di ossigeno (come può verificarsi in presenza di lembi necrotici o tessuti poco irrorati dal sangue), si apre e libera una tossina che provoca i sintomi clinici della malattia. Il tetano è l'unica malattia prevenibile da vaccino che non si trasmette per contagio da

persona a persona. La vaccinazione antitetanica conferisce quindi solo una protezione individuale: contrariamente a quanto accade per le altre vaccinazioni, la presenza di un elevata copertura vaccinale non costituisce una "barriera" alla circolazione dell'infezione in grado di proteggere anche chi non è vaccinato. Inoltre, il tetano non verrà mai eradicato, perché non avremo mai la possibilità di eliminare le spore dal terreno e più in generale dall'ambiente in cui viviamo. Se un bimbo non viene vaccinato contro il tetano, quindi, resta esposto al rischio d'infezione tetanica per tutta la vita.

La vaccinazione antitetanica è obbligatoria dal 1963 per specifiche categorie lavorative e per i bambini nel secondo anno di età. Dal 1968 la vaccinazione viene effettuata nel primo anno di vita. Il vaccino è somministrato in combinazione con la componente antidifterica e le coperture vaccinali sono sovrapponibili (superiore al 95% entro i 2 anni di età).

Anche per il tetano, il numero di casi in Italia è drasticamente diminuito con l'introduzione della vaccinazione. Si è passati così da oltre 700 casi annuali segnalati alla fine degli anni '50 ad una media di 200 casi ogni anno nel periodo 1971-1989 (Figura 3).

Figura 3. Andamento del tetano in Italia; 1955-2002

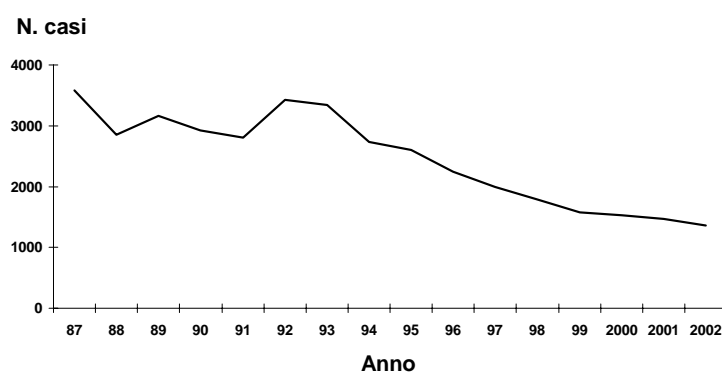


Negli anni '90 sono stati segnalati circa 100 casi per anno, mentre dal 2000 al 2002 la media è stata di 76 casi per anno. La netta diminuzione dei casi è attribuibile alla presenza di un numero sempre maggiore di vaccinati. Come negli altri paesi dove i bambini sono adeguatamente vaccinati, in Italia il tetano viene osservato soprattutto negli adulti e negli anziani, che, nati prima dell'introduzione della vaccinazione, non sono protetti contro questa malattia. In particolare, il gruppo di popolazione più colpito è rappresentato dalle donne anziane, che non sono state vaccinate da bambine, non hanno svolto il servizio militare né sono state vaccinate da adulte per motivi lavorativi (8). Data la diminuzione del numero di casi di malattia, anche il numero di decessi

attribuibili al tetano è diminuito nel tempo, tuttavia la letalità (n. morti/n. malati) è ancora molto elevata (39% dei casi totali) (8).

Epatite B. In Italia, prima dell'introduzione del vaccino avvenuta nel 1991, erano segnalati circa 3.500 nuovi casi di epatite B all'anno. Il tasso medio di prevalenza dei portatori cronici nella popolazione italiana era del 2%, con punte del 6% in alcune regioni e in alcune aree metropolitane. I dati di sorveglianza indicano che nell'ultimo decennio l'incidenza della malattia si è notevolmente ridotta, con una diminuzione del 62% dal 1987 al 2002. La riduzione è stata ancor più marcata nei bambini fino a 14 anni, dove si è passati da 356 casi nel 1987 a 29 casi nel 2002 (-91%).

Figura 4. Andamento dell'epatite B in Italia; 1987-2002



1. 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.
2. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system - 2001 Global Summary www.who.int/vaccines-documents
3. World Health Organization. Imported wild poliovirus causing poliomyelitis, Bulgaria 2001. *Weekly Epidem Record*, 2001; 43: 332-5
4. Oostvogel PM, van Mwinjgaarden JK, van der Avoort HGAM et al. Poliomyelitis outbreak in an unvaccinated community in the Netherlands, 1992-93. *Lancet* 1994; 334: 665-70.
5. 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.
6. World Health Organization. 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.
7. Dittmann S. Resurgence of communicable diseases in Europe. *World Health – The magazine of the World Health Organization*. 1997 (1) January February: 24-25

8. Pedalino B, Cotter B, Ciofi degli Atti M, Mandolini D, Parrocchini S, Salmaso S. Epidemiology of tetanus in Italy in years 1971-2000. *Eurosurveillance* 2002 Jul; 7(7):103-10.

2. Manifestazioni cliniche di poliomielite, difterite, tetano, epatite B

Poliomielite. In caso di infezione da virus della poliomielite, il 95% circa delle persone non presenta alcun sintomo, ed il 4-8% ha una malattia lieve con febbre e mal di gola, seguita nell'1-5% dei casi da meningite asettica. Lo 0,1-2% delle infezioni, invece, si manifesta come poliomielite paralitica. In questi casi, il deficit motorio di solito è asimmetrico, e può interessare le gambe (che sono la parte del corpo più spesso colpita), le braccia, i muscoli addominali, toracici e respiratori. Come per molte malattie virali, non esiste una terapia specifica per la polio, che nelle forme paralitiche causa esiti permanenti. Gli adulti che hanno avuto la poliomielite da bambini possono inoltre manifestare a distanza di 30-40 anni una sindrome nota come sindrome post-polio, caratterizzata dalla ricomparsa di sintomi quali dolore muscolare, debolezza e affaticabilità.

Difterite. La difterite è caratterizzata da sintomi locali, che variano a seconda della sede di infezione, e da complicanze causate dall'azione a distanza della tossina prodotta dal batterio che causa la malattia. Il trattamento è basato sulla somministrazione di anticorpi specifici contro la tossina (*antitossina*); gli antibiotici vengono utilizzati per uccidere il germe e rendere quindi non contagioso il paziente ma non modificano in alcun modo il decorso clinico della malattia. Nei paesi a clima temperato, come l'Italia, le manifestazioni cliniche locali più frequenti sono la faringite e la laringite; la laringite difterica (*croup*) si verifica nel 25% dei casi, ed è la forma associata ad una maggiore letalità, che in assenza di trattamento con antitossina raggiungeva valori del 90%. I dati italiani mostrano che dei cinque pazienti con difterite segnalati negli anni '90, due sono deceduti, con una letalità del 40% (1).

Uno di questi casi era una bambina non vaccinata, mentre l'altro era un paziente proveniente dal Perù, e non è noto se era vaccinato o meno. La difterite è stata segnalata molto raramente in persone vaccinate; in questi casi i sintomi sono più lievi ed i decessi sono molto meno frequenti (0.9% dei casi) (2-4).

Tetano. La tossina del tetano è uno dei veleni più potenti per l'uomo, con una dose minima letale è inferiore a 2,5 ng/kg di peso del paziente. Il trattamento dei pazienti si basa sulla somministrazione anticorpi specifici contro la tossina. Tutte le persone che si infettano hanno i sintomi della malattia, che ha una letalità molto elevata. I dati italiani mostrano che negli anni '90 il 39% dei pazienti con il tetano è morto a causa della malattia (5). Dei casi di tetano verificatisi in Italia negli anni 1998-2000, il 90% non era mai stato vaccinato, il 7% era stato vaccinato in modo incompleto (meno di tre dosi), e lo 0,1% era stato vaccinato adeguatamente (almeno 3 dosi). Nessuno di questi pazienti aveva meno di 15 anni di età. Il restante 2,9% dei casi era stato vaccinato, ma non era

noto il numero di dosi ricevute (5). Nelle persone vaccinate adeguatamente, quindi, il tetano è un evento eccezionale; inoltre, il quadro clinico è più lieve che nei non vaccinati (6).

Epatite B. Su 100 persone che contraggono l'infezione, una sviluppa un'epatite fulminante e cinque diventano portatori cronici del virus, a rischio di sviluppare epatite cronica, cirrosi epatica, cancro del fegato. Il rischio di avere forme croniche di epatite B è inversamente proporzionale all'età in cui si contrae l'infezione: 80-90% se acquisita da neonati (l'infezione infatti si può trasmettere dalla madre al bambino durante la gravidanza) o nel primo anno di vita, 30-60% tra 1 e 4 anni, ed inferiore al 5% da adulti (7,8); inoltre, uno su quattro dei bambini con infezione cronica, sviluppa cirrosi e cancro del fegato. Anche questa è una malattia virale per la quale non esiste una terapia specifica.

1. Von Hunolstein C, Alfarone G, Scopetti F, Pataracchia M, La Valle R, Franchi F, Pacciani L, Manera A, Giammanco A, Farinelli S, Engler K, De Zoysa A, Efstratiou A. Molecular epidemiology and characteristics of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* strains isolated in Italy during the 1990s. *J Med Microbiol.* 2003 Feb;52(Pt 2):181-8.
2. Naiditch MJ, Bower Ag. Diphtheria: a study of 1,433 cases observed during a ten-year period at Los Angeles County hospital. *Am J Med* 17:229-245,1954.
3. Brooks GF, Bennett JV, Feldman Ra. Diphtheria in the United States, 1959-1970. *J Infect Dis* 129:172-178,1974.
4. Stuart G. A note on diphtheria incidence in certain countries. *Br Med J* 2:613-615,1945.
5. Pedalino B, Cotter B, Ciofi degli Atti M, Mandolini D, Parrocchini S, Salmaso S. Epidemiology of tetanus in Italy in years 1971-2000. *Euro Surveill.* 2002 Jul;7(7):103-10.
6. CDC. Tetanus surveillance-United States, 1998-2000. *MMWR* 2003;52(SS-3):1-12.
7. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, et al. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 253:197-201,1993
8. Hyams KC. Risk of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin. Infect. Dis* 20:992-1000, 1991

3. Valutazione della sicurezza dei vaccini

La sicurezza dei vaccini costituisce un requisito fondamentale per il loro utilizzo, perché, al contrario di farmaci a scopo terapeutico, vengono somministrati a persone sane per prevenire l'insorgenza di malattie, piuttosto che per curare una condizione morbosa. Inoltre, i vaccini vengono utilizzati su larga scala, prevalentemente nei primi anni di vita. Prima dell'autorizzazione alla vendita, il profilo di sicurezza dei vaccini viene quindi estensivamente valutato. La verifica della sicurezza dei vaccini continua anche dopo

l'immissione in commercio, attraverso i sistemi di farmacovigilanza passiva e, se necessario, con studi epidemiologici mirati.

Valutazione prima dell'autorizzazione alla vendita. Ogni vaccino in commercio in Italia soddisfa i criteri stabiliti della farmacopea nazionale ed europea, ed è stato valutato come illustrato di seguito.

Come prima tappa, viene documentata la non tossicità su modelli animali; i prodotti documentati come non tossici vengono quindi valutati in tre fasi di studio. La fase 1 coinvolge un campione limitato di persone adulte, con lo scopo di valutare la reattogenicità e l'immunogenicità di varie formulazioni del prodotto. Una volta individuata la formulazione migliore, si passa alla fase 2, che è invece mirata alla popolazione cui è destinata la vaccinazione. Questa fase ha l'obiettivo di ottenere informazioni sulla capacità del vaccino di indurre la produzione di anticorpi specifici e sulla frequenza di eventi avversi frequenti. Infine, la fase 3 viene svolta per valutare l'efficacia clinica dei vaccini, cioè la loro capacità di prevenire la malattia. Questa fase prevede la partecipazione di un grande numero di individui che vengono seguiti nel tempo in modo da confrontare la frequenza di malattia nei vaccinati rispetto ai non vaccinati e verificare l'eventuale presenza di eventi avversi rari. Tutta questa documentazione consente di valutare se la sicurezza di un dato vaccino sia adeguata per la sua autorizzazione alla vendita. Dopo l'introduzione sul mercato, continua la sorveglianza degli eventi avversi, che viene definita "sorveglianza post-marketing", o fase 4.

Oltre alla valutazione sulla estesa documentazione scientifica fornita per la registrazione, ogni singolo lotto di vaccino immesso in commercio viene saggiato di nuovo per verificarne la potenza e la sterilità anche secondo criteri e parametri indicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Inoltre, la maggior parte dei vaccini disponibili per l'infanzia in Italia attualmente è registrata anche in vari altri Paesi della Unione Europea e quindi non solo è stata valutata a livello nazionale, ma anche dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA: European Medicines Agency, sito internet: <http://www.emea.eu.int/>).

Le referenze bibliografiche che seguono si riferiscono ad alcuni degli studi clinici controllati che hanno dimostrato l'efficacia e sicurezza delle vaccinazioni contro il tetano (da sola o in associazione con i vaccini contro la difterite e la pertosse), la poliomielite, e l'epatite B. Vengono inoltre riportate alcune referenze relative alla valutazione di vaccini combinati di recente introduzione, in cui si trovano insieme i vaccini contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e meningiti ed altre infezioni gravi da Hib.

1. Newell KW, Leblank DR, Edsall G, et al. The serological assessment of a tetanus toxoid field trial. Bull World Health Organ 45:773-785; 1971

2. Newell KW, Duenas Lehman A, Leblanc DR, Garces Osorio N. The use of toxoid for the prevention of tetanus neonatorum: final report of a double-blind controlled field trial. Bull. World Health Organ 35:863-871, 1966
3. Francis T, Korn R, Voight R et al. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials. Ann Arbor, University of Michigan, 1955
4. Melnick JL, Benyeh-Melnick M, Pena R, Yow M. Effectiveness of Salk vaccine: analysis of virologically confirmed cases of paralytic and non paralytic poliomyelitis. JAMA 175: 1159-1162, 1961
5. Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled trial in a high –risk population in the US. NEJM 303:833-841, 1980
6. Crosnier J, Jungers P, Courouce AM, et al. Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units: I. Medical Staff. Lancet 1:455-459, 1981.
7. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. A controlled Trial of two Acellular Vaccines and one Whole-cell vaccine against pertussis. N Engl J Med 1996; 334: 6: 341-348.
8. Pichichero ME, Passador S. Administration of combined diphtheria and tetanus toxoid and pertussis vaccine, hepatitis B vaccine, and Haemophilus Influenzae type b (Hib) vaccine to infants and response to a booster dose of Hib conjugate vaccine. Clin. Infect. Dis 25:1378-1384, 1997.
9. Aristegui J, Dal-Re R, Garrote E, et al. Assessment of the immunogenicity and reactogenicity of a quadrivalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B (DTPa-HBV) vaccine administered in a single injection with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine to infants at 2,4 and 6 months of age. Vaccine 16:1976-1981, 1998

Valutazione della sicurezza dopo l'immissione in commercio. In Italia, il sistema di sorveglianza delle reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, è in vigore dalla fine degli anni 80 ed è analogo a quelli in vigore nella maggioranza delle nazioni europee e negli USA (1). Dal 2003, inoltre, è in vigore la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (2), che collega attraverso Internet i responsabili della farmacovigilanza delle diverse strutture sanitarie. Il sistema consente di trasmettere via web le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, che sono registrate in un unico Database nazionale presso il Ministero della Salute. I dati che vengono comunicati al Ministero vengono raccolti da tutto il territorio nazionale, ma vengono anche comunicati all'EMA, Agenzia Europea del Farmaco, (vedi risposta precedente). Lo scopo di questo scambio di informazioni è controllare continuamente che non vi siano eventi inattesi dopo la somministrazione di questi prodotti, anche tenendo sotto controllo una popolazione di grandi dimensioni come quella dell'Italia o quella dell'Europa. Per i vaccini, in particolare, viene richiesto agli operatori sanitari di segnalare ogni sospetta reazione avversa, anche nel caso in cui l'unico elemento di raccordo tra evento e vaccinazione è costituito solo da una relazione temporale.

Gli approfondimenti dei casi segnalati portano successivamente a verificare se esiste un nesso di causalità o se si tratta di pura coincidenza. Infatti, un punto di cruciale importanza è la distinzione tra evento che accade dopo una vaccinazione solo per coincidenza ed una reazione avversa realmente attribuibile alla vaccinazione. In taluni casi il nesso di causa effetto è evidente, come per le reazioni locali nella sede di inoculazione del vaccino. Ma in altri casi, soprattutto per eventi rari, può essere difficile stabilire l'esistenza della correlazione ed è necessario che vengano eseguiti studi mirati. In questi studi epidemiologici, si confronta la frequenza di un dato evento tra chi è vaccinato e chi no. Successivamente si analizza se l'evento è più frequente nei vaccinati, rispetto ai non vaccinati. 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 confronta la frequenza dell'evento nella popolazione vaccinata ($a/a + b$) e in quella non vaccinata ($c/c + d$). Solo se la frequenza dell'evento tra chi è vaccinato è più frequente della frequenza nei non vaccinati, si può concludere che l'evento sia correlato alla somministrazione del vaccino.

Numerosi studi di questo tipo sono citati nei paragrafi dedicati a vaccinazione e sclerosi multipla, autismo, rischio da mercurio contenuto nei vaccini.

Confronto tra sistemi di farmacovigilanza passiva e sorveglianza attiva. I sistemi di farmacovigilanza in vigore in Italia e in altri paesi sono definiti sistemi passivi. In questi sistemi, viene richiesto ai medici e agli altri operatori sanitari di segnalare i sospetti eventi avversi a farmaci, inclusi i vaccini. Questi sistemi di sorveglianza passiva solitamente sottostimano reazioni di scarsa gravità (in quanto se sono già note e previste nei fogli illustrativi non vengono di solito segnalate), ma sono in grado di identificare gli eventi più importanti (ad esempio le reazioni anafilattiche).

Nei sistemi di sorveglianza attiva, invece, una certa quota della popolazione, viene seguita attivamente nel tempo per identificare dati di interesse sanitario, come i vaccini somministrati, le visite ambulatoriali, i ricoveri ospedalieri, etc. Si tratta di sistemi più sensibili, che vengono utilizzati quando si effettuano gli studi che precedono

l'autorizzazione alla vendita di un nuovo vaccino, o se si vuole verificare una certa ipotesi tra l'associazione causale tra la vaccinazione ed un evento avverso, come riportato sopra. Questi due sistemi, quindi, sono tra loro complementari, perché il primo serve a far emergere eventuali eventi inattesi, mentre i secondi servono a verificare che tra questi eventi e le vaccinazioni esista realmente un nesso di causa-effetto.

1. CDC. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse event reporting system (VAERS) – United States, 1991-2001. MMWR, 2003; 52: SS1
2. Ministero della Salute, Decreto legislativo 8 aprile 2003, n. 95. Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali

4. Risposta immune alle vaccinazioni e sua persistenza nel tempo

Quando contraiamo un'infezione, il nostro corpo risponde producendo anticorpi specifici, che combattono l'infezione e ci aiutano a guarire. Guarita la malattia, gli anticorpi rimangono nel nostro corpo prevenendo nuove infezioni causate dallo stesso germe. Questo processo viene chiamato immunità.

I neonati di solito sono immuni verso molte malattie, perché sono protetti dagli anticorpi trasmessi loro dalla madre durante la gravidanza. Questa immunità però diminuisce col tempo, fino a scomparire verso il compimento del primo anno d'età.

Fortunatamente, proprio con le vaccinazioni possiamo rendere i bambini immuni verso molte malattie. I vaccini sono costituiti da un agente infettivo (batterio, virus o un loro componente) reso innocuo in modo tale da indurre la produzione di anticorpi senza causare la malattia; gli anticorpi prodotti in seguito alla vaccinazione rimangono nell'organismo e lo proteggono dalle malattie contro cui è stata eseguita la vaccinazione.

La maggior parte delle vaccinazioni richiede la somministrazione di più dosi per ottenere una protezione adeguata. Ad esempio, le vaccinazioni contro difterite, tetano, poliomielite ed epatite B richiedono un ciclo primario di tre dosi che viene completato nel primo anno di vita e protegge oltre il 95% dei bambini. Dopo le tre dosi, l'efficacia è stabile negli anni per la polio e l'epatite B, mentre diminuisce nel tempo per difterite e tetano. Per questo motivo è necessario effettuare dei richiami, raccomandati ogni 10 anni, che sono in grado di riportare l'effetto protettivo ai livelli originari. Dopo la somministrazione di un richiamo di vaccino, infatti, le cellule che producono gli anticorpi specifici indotti dalle vaccinazioni precedenti si moltiplicano rapidamente per ricostituire una barriera protettiva adeguata.

5. Scelta dell'età cui vengono eseguite le vaccinazioni

Le vaccinazioni vengono effettuate nella prima infanzia proprio per proteggere i bambini il più precocemente possibile. In assenza di vaccinazione, infatti, le malattie prevenibili

hanno una più alta incidenza e manifestazioni cliniche gravi proprio nei bambini piccoli. Ad esempio, in Italia prima dell'introduzione della vaccinazione, più del 60% di forme gravi di malattia dovute ad *Haemophilus Influenzae* di tipo b (Hib) si verificavano in bambini che avevano meno di due anni (1). Bambini con un'età minore di 6 mesi sono ad alto rischio di complicanze della pertosse, con un rischio di complicanze del 24%, rispetto al 5% dei bambini più grandi (2). Nei primi due mesi di vita il rischio di complicanze da pertosse è ancora più elevato: 25% per polmonite, 3% per convulsioni ed 1% per encefalopatia (3).

La scelta dell'età a cui i vaccini vengono somministrati quindi non è arbitraria, bensì avviene in modo da dare la protezione migliore e precoce contro le malattie. Per quanto riguarda le capacità di risposte immuni nel bambino piccolo, bisogna ricordare che il neonato ha sviluppato la capacità di rispondere ad antigeni estranei 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. Alla nascita, il bambino si trova all'improvviso a contatto con una moltitudine di virus, batteri e funghi verso i quali il suo sistema immunitario deve iniziare a difendersi (4). Rispetto a tale enorme massa di microorganismi, gli antigeni contenuti nei vaccini costituiscono un minimo "carico" per il sistema immunitario del bimbo, basti pensare infatti che qualunque infezione virale delle prime vie aeree, come un comune raffreddore, espone il sistema immune a 4-10 antigeni, ed una tonsillite streptococcica a 25-50 antigeni. Per questo, le vaccinazioni sono state definite come una goccia nell'oceano di quanto il sistema immune di un lattante incontra con successo nella vita di ogni giorno. Vi sono inoltre numerosi studi che mostrano come le vaccinazioni non indeboliscano il sistema immune, visto che nei bambini vaccinati la frequenza di infezioni (diverse da quelle per le quali ci si vaccina) è uguale o inferiore a quella osservata nei bambini non vaccinati (5-8).

1. Ciofi degli Atti ML, Tozzi AE, Salmaso S, Cerquetti M, Mastrantonio P. Sorveglianza delle malattie invasive da *Haemophilus influenzae* in Italia. Rapporti Istisan 1999; 99:5:1-50.
2. Heininger U, Klich K, Stehr K, et al. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics* 1997; 100: E10
3. Farizo KM, Cochi SL, Zerr EL, et al. Epidemiological features of pertussis in the United States, 1980-1989. *Clin Infect Dis* 1992; 14:708-719
4. 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.
5. Black SB, Cherry JD, Shinefield HR, et al. Apparent decreased risk of invasive bacterial disease after heterologous childhood immunization. *Am J Dis Child* 145: 746-749, 1991.

6. Davidson M, Letson W, Ward JI, et al. DTP immunization and susceptibility to infectious diseases: is there a relationship? *Am J Dis Child* 145: 750-754, 1991.
7. Storsaeter J, Olin P, Renemar B, et al. Mortality and morbidity from invasive bacterial infections during a clinical trial of acellular pertussis vaccines in Sweden. *Pediatr Infect Dis J* 7: 637-645, 1988.
8. Otto S, Mahner B, Kadow I, et al. General non-specific morbidity is reduced after vaccination within the third month of life-the Greifswald study. *J Infect* 41: 172-175, 2000.

6. Calendari di vaccinazione

In tutto il mondo, i calendari di vaccinazione vengono aggiornati periodicamente in base alla situazione epidemiologica ed ai vaccini disponibili. L'attuale calendario nazionale prevede che tutti i bambini vengano protetti verso nove malattie: difterite, tetano, pertosse, poliomielite, Epatite B, *Haemophilus influenzae* di tipo b, morbillo, rosolia e parotite. Queste vaccinazioni sono previste nella maggioranza delle nazioni europee e negli Stati Uniti; i calendari vaccinali possono essere consultati all'indirizzo: <http://data.euro.who.int/cisid/>.

L'attuale calendario italiano prevede che la vaccinazione contro la poliomielite venga effettuata con il virus ucciso, detto anche "Salk" o IPV. Per prevenire la poliomielite esistono infatti due tipi di vaccino: un vaccino orale detto anche "Sabin", preparato con virus vivi attenuati, ed il vaccino Salk che è preparato con virus uccisi e si somministra per iniezione. Il vaccino tipo Sabin, utilizzato nella maggioranza delle Nazioni del mondo, ha il vantaggio di essere eliminato con le feci dalle persone vaccinate per alcune settimane e di disperdersi nell'ambiente, con un effetto di "barriera" di popolazione per la circolazione del virus. Tuttavia, può accadere che la persona vaccinata con il vaccino Sabin presenti una paralisi simile a quella osservata dopo la malattia naturale. Questa evenienza è molto rara (1 caso ogni 2.400.000 dosi), ma possibile. Il rischio inoltre è maggiore dopo la prima dose (1 volta ogni 500.000-750.000 dosi) piuttosto che alle dosi successive (1 volta ogni svariati milioni di dosi). Il vaccino di tipo Salk invece non causa mai paralisi flaccida, ma non è in grado di disperdersi nell'ambiente.

Sino al 1999, il calendario vaccinale italiano prevedeva l'uso del vaccino di tipo Sabin. Nel 1999, visto che la circolazione della polio si era molto ridotta non solo in Italia ma in tutta Europa, tale calendario è stato parzialmente modificato introducendo l'uso del vaccino di tipo Salk per le prime due dosi, e continuando l'utilizzo del vaccino di tipo Sabin per le seconde due dosi. Tale schema consentiva di ridurre il già basso rischio di sviluppare una paralisi flaccida dopo la vaccinazione (molto meno frequente dopo le dosi successive alla prima) e di continuare a sfruttare i vantaggi del vaccino Sabin che veniva somministrato alle dosi successive alla seconda. Questo perché il rischio di polio in Europa era ridotto ma non nullo, viste le epidemie verificatesi in Paesi balcanici negli anni '90. Il calendario con l'uso di entrambi i vaccini è stato in vigore sino a luglio 2002.

Nell'Agosto 2002, dopo che l'Europa è stata dichiarata libera dalla polio, il calendario vaccinale è stato ulteriormente modificato e si è passati all'esclusivo uso di vaccino Salk.

7. Coperture vaccinali nel mondo

Attualmente, le coperture vaccinali per poliomielite, difterite e tetano sono superiori al 90% in tutte le nazioni europee, negli USA e in Giappone. La vaccinazione contro l'epatite B viene effettuata di routine per tutti nuovi nati sia negli USA che in 42/45 nazioni europee (dati consultabili all'indirizzo:

<http://www.who.int/vaccines/globalsummary/immunization/ScheduleResult.cfm>).

Sia negli USA che nella maggioranza delle Nazioni Europee le percentuali di bambini vaccinati sono anch'esse superiori al 90%. I dati di copertura vaccinale delle nazioni europee sono consultabili on line all'indirizzo <http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=20711> (CISID), quelle di USA e Giappone nel sito dell'UNICEF, rispettivamente agli indirizzi:

http://www.unicef.org/infobycountry/usa_statistics.html e

http://www.unicef.org/infobycountry/japan_statistics.html

8. Somministrazione contemporanea di più vaccini

La maggior parte delle sedute vaccinali prevede la somministrazione di più vaccini contemporaneamente. Somministrare più vaccini nella stessa seduta permette di evitare che vengano fissati appuntamenti frequenti e ravvicinati che possono essere mancati e provocare ritardi nella vaccinazione. Più vaccini somministrati nella stessa seduta non moltiplicano il rischio di effetti collaterali. I dati disponibili indicano infatti che la vaccinazione contemporanea con più vaccini non ha effetti dannosi sul sistema immune dei bambini (vedi anche paragrafo 5). Sono stati svolti numerosi studi a riguardo, che hanno mostrato come la somministrazione contemporanea di più vaccini non modifichi né l'efficacia né la sicurezza dei vaccini stessi (1-4). Va inoltre tenuto presente che effettuare contemporaneamente più vaccini ha il vantaggio di ridurre il numero di iniezioni e quindi il disagio causato ai bambini.

1. 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.
2. Halsey NA. Combination vaccines: defining and addressing current safety concerns. *Clin Infect Dis* 33(suppl): S312-S318, 2001
3. Halsey NA. Safety of combination vaccines: perception versus reality. *Pediatr Infect Dis J* 20(suppl): S40-S44, 2001
4. Stratton K, Wilson CV, McCormick MC (eds). Immunization Safety Review: Multiple Immunizations and Immune Dysfunction. Immunization Safety Review Committee,

Board on Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine. Washington, DC, National Academy Press, 2002.

9. Impatto delle migliorate condizioni di vita sulla frequenza delle malattie infettive

Le migliorate condizioni igieniche e sanitarie hanno certamente contribuito a controllare meglio le malattie infettive, ma è solo dopo l'utilizzo su larga scala dei vaccini che l'incidenza di alcune malattie ha cominciato a diminuire drasticamente. Riportiamo alcuni esempi.

Nel 1960, prima dell'inizio della vaccinazione di massa, si sono verificati in Italia più di 3.000 casi di poliomielite paralitica. Dall'introduzione della vaccinazione, il numero di casi di malattia è crollato fino allo zero negli ultimi 20 anni. Lo stesso effetto è visibile per la difterite.

Grazie ad una estensiva campagna di vaccinazione condotta negli ultimi 10 anni, in molti i paesi del Nord Europa non esiste più la meningite causata da *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib). Nei paesi che non hanno adottato questa vaccinazione la malattia è ancora presente. Anche in Italia il numero di casi di meningite da Hib è nettamente diminuito grazie l'introduzione del vaccino nel 1996: mentre nel 1995 venivano riportati 118 casi di meningite da Hib, nel 2004 sono stati registrati solo 5 casi (dati consultabili all'indirizzo: <http://www.simi.iss.it/dati.htm>).

Altro esempio è l'epidemia di poliomielite verificatasi in Olanda nel 1992, già citato nel paragrafo sull'epidemiologia. In Olanda i membri di una piccola comunità religiosa rifiutano di vaccinare i propri figli. Pur vivendo in Paese industrializzato, con un elevato livello di condizioni socio-economiche, questi bambini (e anche alcuni adulti) vennero colpiti dalla poliomielite, per un totale di 72 casi; 2 morirono e 59 restarono paralizzati per sempre. Il virus della polio che diede origine all'epidemia olandese venne introdotto da Paesi dove la polio è ancora endemica (probabilmente l'India). Si verificò un solo caso tra gli altri olandesi non appartenenti a quella comunità; ciò perché in Olanda quasi il 100% dei bambini erano vaccinati. Non vaccinare contro la polio è perciò molto pericoloso perché, soprattutto se il numero dei soggetti non immuni diventa elevato (maggiore del 5% circa della popolazione), oppure se vi è un numero ristretto di soggetti non vaccinati, ma concentrato nella stessa zona, l'epidemia può sempre verificarsi, anche in Paesi con condizioni socio sanitarie molto buone, come dimostra l'esempio olandese.

10. Rischio di reazioni avverse attribuibili agli adiuvanti presenti nei vaccini

Nei vaccini, oltre al principio attivo, sono inclusi tre tipi di sostanze: adiuvanti, stabilizzanti e conservanti. Gli adiuvanti (come ad esempio l'alluminio) potenziano la capacità del vaccino di fornire una risposta immune; gli stabilizzanti (ad esempio gelatina) fanno sì che il vaccino mantenga la sua composizione chimica anche se

condizioni ambientali come la temperatura cambiano improvvisamente; i conservanti (ad esempio gli antibiotici) impediscono la crescita di germi nel preparato. Tutti gli additivi sono presenti in quantità stabilite dalla farmacopea europea. Nessuno studio ha mai dimostrato che gli adiuvanti alle dosi contenute nei vaccini possano determinare problemi di tossicità, incluso il tiomersale (vedi anche paragrafo successivo) (1, 2).

Come tutti gli antigeni, anche gli adiuvanti, gli stabilizzanti e i conservanti presenti nei vaccini possono causare reazioni allergiche. Per questo, chiunque abbia presentato una reazione anafilattica ad uno dei componenti di un vaccino non deve ricevere altre dosi. Prima di eseguire una vaccinazione, è quindi importante eseguire una anamnesi accurata circa precedenti episodi anafilattici, che andranno valutati caso per caso.

1. World Health Organization. Thiomersal as a vaccine preservative. *Wkly Epidemiol Rec* 2000,2: 12-16.
2. WHO Vaccine Safety Advisory Committee. Macrophagic myofasciitis and aluminum-containing vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 41:338-340,1999.

11. Vaccini e mercurio

Il mercurio è un elemento naturalmente presente nell'ambiente, dove esiste in tre diverse forme: metallico, inorganico ed organico. I composti di mercurio organico vengono anche definiti come organomercuriali, e di questi il più comune nell'ambiente è il metilmercurio. L'esposizione più comune al metilmercurio, di cui è nota la neurotossicità a dosaggi elevati, è attraverso il cibo. Il livello accettabile di assunzione dipende sia dal peso che dall'età e si stima che nel primo anno di vita equivalga a 200-230 microgrammi.

Il tiomersale è un composto organico del mercurio che ha proprietà antibatteriche e veniva utilizzato in alcuni vaccini per mantenerne la sterilità. Il tiomersale contiene etilmercurio, ma non metilmercurio. Al contrario del metilmercurio, di cui è nota la tossicità, non vi sono evidenze che l'etilmercurio contenuto nei vaccini sia tossico (1).

Infatti, gli unici eventi avversi documentati attribuibili al tiomersale sono reazioni locali nel punto di iniezione. Al contrario, un ampio studio condotto negli USA ha mostrato l'assenza di associazione tra vaccini contenenti mercurio ed insorgenza di autismo e deficit di attenzione-iperattività nei bambini (2).

Adottando un principio di massima prudenza, tuttavia, varie istituzioni sanitarie internazionali e nazionali hanno raccomandato la produzione di vaccini che ne siano privi. Per questo i vaccini attualmente in commercio in Italia per le vaccinazioni pediatriche sono privi di tiomersale.

1. Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J, and Treanor J. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thimerosal: a descriptive study. *Lancet*, 2002, 360:1737-1741.

2. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, Lieu TA, Rhodes PH, Black SB, Shinefield H, Chen RT. Vaccine Safety Datalink Team. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics*. 2003, 112(5):1039-48.

12. Accertamenti di laboratorio da eseguire prima delle vaccinazioni

Ogni medico vorrebbe avere a disposizione accertamenti di laboratorio in grado di prevedere/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. Nessun esame, al momento attuale, riesce invece a stabilire se un bimbo presenta un aumentato rischio di reazioni, così come non è necessario effettuare prima delle vaccinazioni una visita medica o misurare la temperatura corporea (1).

1. ACIP, AAFP. General Recommendations on Immunization. *MMWR*, Feb 8, 2002;51(RR02);1-36.

13. Vaccino contro l'epatite B e sclerosi multipla

Dal 1998 ad oggi, sono stati pubblicati numerosi articoli scientifici sulla sicurezza a lungo termine della vaccinazione anti-epatite B. In particolare, è stata esplorata con attenzione la possibile associazione tra vaccinazione contro l'epatite B e la sclerosi multipla, o altre malattie demielinizzanti. Nessuno di questi studi, le cui referenze vengono riportate di seguito, ha mostrato la presenza di un'associazione tra vaccinazione ed insorgenza o ricadute di malattie demielinizzanti. Per questo, non ci sono state modifiche al programma di vaccinazione contro l'epatite B.

1. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2001;344:327-332.
2. Confavreux C, Suissa S, Saddier P et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2001; 344:319-326.
3. Sadovnik AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 355:549-50.
4. Verstraeten T, DeStefano F, Jackson L, Benson P, Okoro C, Black S, Shinefield H., Mullooly J, Chen R. & the VSD Team. Risk of demyelinating disease after hepatitis B vaccination - West Coast, United States, 1995-1999. Paper presented at the 50th Annual Epidemic Intelligence Service Conference, 2001, Atlanta GA.
5. Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med* 1999;5:964-5.

6. Fourrier A, Touze E, Alperovitch A, Begaud B. Association between hepatitis B vaccine and multiple sclerosis: a case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1999;8:S140-1.
7. Sturkenboom MCJM, Abenham L, Wolfson C, Roulet E, Heinzelf O, Gout O. Vaccinations, demyelination, and multiple sclerosis study (VDAMS). *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1999;8:S170-1.

14. Autismo e vaccino contro morbillo, rosolia e parotite

Il termine autismo si riferisce ad un insieme di patologie caratterizzate da problemi di comunicazione ed interazione con gli altri, unite ad una tendenza a mostrare comportamenti o interessi ripetitivi. Lo spettro dei disordini di tipo autistico è molto ampio, da persone la cui interazione con gli altri è praticamente assente, ad altre in cui l'adattamento al contesto sociale è buono nella maggior parte delle situazioni. Di solito l'autismo viene diagnosticato nel secondo anno di vita o in età prescolare, anche se in alcuni bambini la diagnosi è più tardiva. E' stato inoltre riportato che il 20% circa dei bambini con autismo presenta una regressione del comportamento; questi bambini, cioè, hanno uno sviluppo neuro-comportamentale apparentemente normale fino ad un certo punto della loro vita, quando perdono le capacità sociali e di comunicazione acquisite fino a quel momento. L'autismo può avere molte cause, e si ritiene che tra i fattori più importanti vi siano quelli genetici e la presenza alla nascita di anomalie cerebrali. L'ipotesi che la vaccinazione contro morbillo, rosolia e parotite (MPR) possa essere associata ad autismo è stata sollevata negli anni '90 da uno scienziato inglese (1). Questa ipotesi ha avuto una vasta risonanza sulla stampa anglosassone, ed è stata successivamente valutata da numerosi studi condotti sia in Europa che negli USA (2-8). Nessuno di questi studi ha confermato che potesse esserci una relazione causale tra vaccino MPR ed autismo. Al contrario, è ben documentato come la rosolia congenita, prevenibile con il vaccino MPR, sia una possibile causa di autismo (9).

1. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 1998 351(9103):637-41.
2. Gillberg C, Heijbel H. MMR and autism. *Autism*, 1998; 2 : 423 –424
3. 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 –2029
4. Kaye JA, del Mar Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *Br Med J*, 2001; 322 :460 –463
5. Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics*, 2001; 108(4)

6. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ*, 2002; 324 :393 –396
7. 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 –1482
8. DeStefano F, Karapurkar Bhasin T, 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: 259-266
9. Chess,S. Autism in children with congenital rubella. *J Autism Child Schizophr.* 1, 33-47 (1971).

15. Vaccini e allergie

L'ipotesi che i vaccini possano essere responsabili di alcune allergie dell'infanzia è stata per il momento del tutto respinta da una serie di studi che, anzi, hanno dimostrato che alcune vaccinazioni possono proteggere dalle allergie. Non c'è alcuna evidenza, infatti, che le vaccinazioni possano predisporre il bambino alle allergie siano esse alimentari, respiratorie o altro (1, 2). E' invece frequente che alcune allergie dell'infanzia vengano scoperte proprio quando il bambino comincia le vaccinazioni. Ancora una volta la coincidenza nel tempo di due eventi può erroneamente condurre alla conclusione che gli eventi siano uno la conseguenza dell'altro.

1. Gruber C, Nilsson L, Bjorkstern. Do early childhood immunizations influence the development of atopy and do they cause allergic reactions? *Pediatr Allergy Immunol* 12:296-311,2001.
2. Nilsson L, Gruber C, Granstrom M. et al. Pertussis IgE and atopic disease. *Allergy* 53:1195-1201, 1998.

16. Presenza nei vaccini di virus patogeni

La preoccupazione circa la presenza di virus patogeni nei vaccini è legata ad un'esperienza che risale agli anni '60, quando fu scoperto che alcuni lotti di un vaccino contro la poliomielite prodotti da una ditta estera negli anni '50, erano contaminati con il virus SV40. Il timore è dovuto al fatto che questo virus è stato associato ad alcune forme di tumori umani, come il mesotelioma (una rara forma di tumore polmonare), i tumori cerebrali, delle ossa ed alcuni linfomi (1-4). Tutti gli studi successivi hanno però mostrato che si è trattato di un caso isolato, e che i vaccini prodotti successivamente non contengono il virus SV40 (5, 6). Nell'arco dei successivi 30 anni di osservazione, inoltre, sono stati condotti numerosi studi per valutare lo stato di salute delle persone che erano state vaccinate con i lotti di vaccino contaminati. Nessuno di questi studi ha evidenziato un aumento della frequenza di tumori nei vaccinati (3, 7-10).

1. Carbone M, Pass HI, Rizzo P, Marinetti M, Di Muzio M, Mew DJ, Levine AS, Procopio A. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994, 9:1781-90.
2. Jasani B, Cristaudo A, Emri SA, et al. Association of SV40 with human tumors. *Semin Cancer Biol* 2001, 11:49-61.
3. Shivapurkar N, Harada K, Reddy J, Scheuermann RH, Xu Y, et al. Presence of simian virus 40 DNA sequences in human lymphomas. *Lancet* 2002 359:851-852.
4. Vilchez RA, Madden CR, Kozinetz CA, Halvorson SJ, et al. Association between simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2002, 359: 817-823.
5. Minor PD, Dunn G, Piplin PA. Detection and growth kinetics of SV40 preparations with different enhancer element copy number. *Vaccine* 2001 May 14; 19(25-26):3457-71.
6. Sierra Honigmann A, Krause PR. Live oral poliovirus vaccines do not contain detectable simian virus 40 (SV40) DNA. *Biologicals* 2000, 28(1):1-4.
7. Strickler HD, Goedert JJ. Exposure to S40 contaminated poliovirus vaccine and the risk of cancer-A review of the epidemiological evidence. In F Brown and AM Lewis (eds.) *Simian Virus 40 (SV40): A possible human polyomavirus*. Dev Bio Stand Basel Karger 1998, 94:235-244.
8. Olin P, Giesecke J. Potential exposure to SV40 in polio vaccines used in Sweden during 1957: no impact on cancer incidence rates 1960 to 1993. *Dev Biol Stand*. 1998, 94:227-33.
9. Geissler E, Staneczek W. SV40 and human brain tumors. *Archive fur Geschwulstforschung* 1988, 58:129-134.
10. Carroll-Pankhurst C, Engels EA, Strickler HD, Goedert JJ, Wagner J, Mortimer EA. Thirty-five year mortality following receipt of SV40-contaminated polio vaccine during the neonatal period. *Br J Cancer* 2001, 85(9):1295-7.

17. Sindrome Cinese Paralitica

Nel 1991 in Cina è stata osservata una malattia acuta paralitica del sistema nervoso centrale che colpisce annualmente i bambini, con più alta prevalenza nelle aree rurali del nord del paese. Tale sindrome è stata chiamata "Chinese paralytic syndrome (CPS)". Inizialmente è stata considerata come entità distinta sia dalla poliomielite che dalla sindrome di Guillain-Barre (1); in seguito però, nel 1996, in letteratura si è giunti alla conclusione che la CPS è in realtà una variante della sindrome di Guillain-Barre e non c'è ragione per chiamarla con diverse nomenclature (2).

1. McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol* 1993; 33: 333-42
2. Tang XF, Zhang XJ. Guillain-Barrè syndrome or "new" Chinese paralytic syndrome in northern China? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996 Apr; 101(2): 105-9.