

DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE

UNITÀ FUNZIONALE IGIENE E SANITÀ PUBBLICA "GROSSETANA"



CERTIFIED ISO 9001

Cert. CSQ n.
9122.AUSL

Reg. IQNet n. IT-74031

PARTE 2 RISPOSTE ALLE DOMANDE PIÙ FREQUENTI

1. Posso consultare le schede tecniche e i foglietti illustrativi delle vaccinazioni proposte a mio figlio?

Le schede tecniche e i foglietti illustrativi dei vaccini proposti nella nostra ASL sono disponibili oltre che nei centri vaccinali della ASL nei siti AIFA e EMA (www.aifa.it – www.ema.europa.eu).

2. I vaccini conferiscono una protezione efficace e duratura?

La copertura immunitaria varia a seconda dei vaccini considerati: è molto alta (oltre il 95%) per tetano, difterite, epatite B, poliomielite, morbillo, meningococco, pneumococco).

Dopo un ciclo di base di tre dosi di difterite, tetano, pertosse e polio e un richiamo al sesto anno la protezione dura a lungo; nessun richiamo è più necessario per la Polio, fatta eccezione per eventuali viaggi in zone a rischio.

La durata della protezione conferita dai vaccini è conseguente ad un fenomeno noto come memoria immunologica, ossia la capacità del nostro sistema immunitario di riconoscere un agente biologico (virus, batterio o altro) dopo un precedente incontro. Specifiche cellule (i linfociti B memoria) mantengono la traccia dell'incontro e sono in grado di riconoscere lo stesso virus o batterio e attivare una risposta immunitaria. Ciò accade sia nel caso di un'infezione naturale sia in seguito ad una vaccinazione.

La durata della protezione dipende dalla capacità di un vaccino di indurre la memoria immunitaria. Essa è presente anche quando gli anticorpi circolanti nel sangue scendono al di sotto del livello considerato protettivo: in tali casi l'incontro con l'agente biologico produce un aumento degli anticorpi nell'arco di alcuni giorni.

Tutti i vaccini utilizzati negli attuali programmi di vaccinazione dei bambini inducono la memoria immunologica. Alcuni di essi dopo la somministrazione del ciclo di base hanno bisogno di periodici richiami e altri no.

I richiami sono indispensabili soprattutto quando si tratta di malattie il cui periodo d'incubazione è piuttosto breve, come la difterite (2-5 giorni) ed il tetano (in media 10 giorni). Per altre malattie - ad esempio l'epatite B, dopo un ciclo di tre dosi, non sono normalmente necessari richiami: infatti, anche nei casi in cui non sono più presenti anticorpi protettivi, il lungo periodo d'incubazione (di solito 45-180 giorni) dà il tempo ai linfociti memoria di attivarsi, con la conseguente risalita della concentrazione degli anticorpi nel sangue.

3. Quali sono le coperture vaccinali nel mondo?

Attualmente le coperture vaccinali per il Tetano, la Diffterite e la Poliomielite, superano il 90% in tutte le nazioni europee in Usa e in Giappone. La vaccinazione contro l'epatite B viene effettuata di routine per tutti i nuovi nati negli USA e in 42 su 45 nazioni europee

4. I bambini possono avere acquisito immunità attraverso infezioni sub cliniche?

Ci sono numerosi studi sia nazionali che internazionali circa la possibilità di immunità naturale a varie malattie. Purtroppo per molte malattie l'immunità naturale si acquisisce al "prezzo" della malattia stessa che, in molti casi, lascia esiti invalidanti (polio, meningite, ecc.) o mortali (tetano, difterite, pertosse, morbillo, ecc.)

5. Come si valuta la sicurezza di un vaccino?

Come prima tappa, viene documentata la non tossicità su modelli animali; il vaccino viene controllato dal punto di vista delle possibili contaminazioni chimiche e biologiche. I prodotti risultati non tossici vengono studiati in tre fasi di studio, su un campione di popolazione. Le prime tre fasi si svolgono prima della commercializzazione del vaccino, e vengono regolate da una rigida normativa comunitaria e nazionale.

Grazie agli studi di fase I, II e III, quando un vaccino viene immesso in commercio, si conosce già la percentuale delle reazioni avverse più comuni, previste in termini percentuali a livello di popolazione (anche se non prevedibili nel singolo caso).

Quando però vengono vaccinate centinaia di migliaia di persone, possono manifestarsi effetti collaterali che, seppur estremamente rari, possono avere grave entità. E' perciò necessario che la sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino prosegua anche dopo la fase III con la cosiddetta fase IV "post-marketing"; ciò può essere fatto con studi epidemiologici ad hoc (studi "caso-controllo", studi di coorte, ecc.), oppure con dei sistemi di sorveglianza cosiddetta "passiva", nella quale l'organo di controllo (in genere strutture sanitarie pubbliche) riceve "passivamente" le segnalazioni delle reazioni avverse o presunte tali.

6. Cos'è il sistema di farmacovigilanza?

Per Farmacovigilanza si intende un insieme di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci.

L'attuale normativa prevede, per i vaccini ed i farmaci posti sotto monitoraggio intensivo, l'obbligo da parte degli operatori sanitari di segnalare tutte le reazioni avverse, gravi e non gravi, attese e non, tramite la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR). Ciò diversamente dai restanti farmaci per cui occorre segnalare unicamente le sospette reazioni avverse gravi o inattese.

Non è necessaria neppure la certezza di un rapporto causa-effetto fra somministrazione del vaccino ed insorgenza della sintomatologia: il semplice sospetto di una reazione avversa a vaccino è di per sé ragione sufficiente a segnalare.

Le segnalazioni possono essere effettuate dagli operatori sanitari o da parte del cittadino stesso. Tutte le segnalazioni vengono effettuate tramite la scheda ADR, prevista dal Decreto Ministeriale del 12 dicembre 2003. Tutte le schede ADR vengono trasmesse al Responsabile della Farmacovigilanza dell'ASL il quale provvede all'inserimento nel database ministeriale.

Per verificare se un certo evento avverso possa essere attribuibile ad una specifica vaccinazione, è spesso necessario uno studio epidemiologico (ad esempio gli studi di "Fase" che vengono effettuati prima dell'immissione in commercio di ogni vaccino) che metta a confronto due popolazioni: una vaccinata ed un'altra non vaccinata. Successivamente si analizza se nelle 2 popolazioni (vaccinata/non vaccinata) l'evento avverso è più frequente nella popolazione vaccinata, rispetto a quella non vaccinata.

Se la frequenza dell'evento avverso nella popolazione vaccinata è statisticamente più significativa (per dimostrare la "significatività" sono necessari dei test statistici) di quella nella popolazione non vaccinata si può concludere che non si tratta di un evento casuale ma di una reazione correlata alla somministrazione del vaccino.

La 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.

Questo è un tipico esempio di sorveglianza passiva.

Nella sorveglianza attiva vengono previste modalità (intervista telefonica, questionario) per cui vengono ricercate attivamente tutte le reazioni: in questo caso è prevedibile un aumento delle reazioni. Trova un esempio di sorveglianza attiva sul sito internet della ASL (www.usl9.grosseto.it) che riporta i risultati di uno studio condotto dai nostri Centri vaccinali sulle reazioni avverse da vaccino anti papilloma virus umano.

7. Cos'è un vaccino attenuato?

E' una metodica per cui i virus vengono indeboliti così che si riproducono con molta difficoltà all'interno dell'organismo. I vaccini contro il morbillo, la parotite, la rosolia e la varicella sono fatti in questa maniera. I virus normalmente causano la malattia moltiplicandosi molte volte nel corpo. Poiché i virus dei vaccini non si riproducono molto non sono in grado di causare la malattia. Il vantaggio dei virus vivi "attenuati" è che una o due dosi di vaccino determinano una immunità che dura tutta la vita. Il limite di questi vaccini è che, in genere, non possono essere somministrati a persone immunodepresse (HIV, terapia immunosoppressive).

8. Cos'è un vaccino inattivato?

E' un sistema per cui uno specifico componente del virus viene rimosso e usato come vaccino, ad esempio il vaccino antinfluenzale split.

Oppure possono essere usate proteine prodotte dai batteri (tetano, difterite).

Il vaccino contro l'epatite B è composto da una proteina che si trova sulla superficie del virus che viene prodotto per sintesi usando la tecnica del DNA ricombinante. Questi vaccini possono essere somministrati anche alle persone con sistema immunitario compromesso e il vaccino anti epatite B induce una protezione per tutta la vita dopo tre dosi.

9. Un vaccino attenuato può riacquistare la capacità di causare malattia, una volta inoculato?

I virus attenuati inoculati con il vaccino non possono riacquistare la virulenza, in quanto essi replicano meno che i virus naturali: infatti i virus naturali si replicano migliaia di volte, i virus attenuati dei vaccini di norma si replicano per non più di 20 volte. Tuttavia in soggetti immunodepressi possono causare reazioni importanti: in questi casi si sospende o si rimanda la vaccinazione .

10. I vaccini possono attivare virus latenti nell'organismo?

Non ci sono studi che dimostrino che i vaccini possano attivare latenti, presenti nell'organismo. Tuttavia è scientificamente riconosciuto che dopo un'infezione virale (es. varicella, Herpes virus) possono rimanere nell'organismo virus in forma latente (gangli nervosi) e la patologia manifestarsi in caso di immunodepressione (età, malattie, ecc.). La vaccinazione antivaricella, nel caso della varicella Zoster, impedendo la malattia, impedisce che il virus rimanga latente nell'organismo.

11. Le persone vaccinate possono sviluppare egualmente la malattia?

I casi segnalati di Polio, Tetano, Epatite B, Difterite avvengono in persone non vaccinate o vaccinate in modo incompleto. In rarissimi casi persone vaccinate con una o due dosi di Morbillo o Varicella hanno sviluppato una malattia lieve.

Nel caso in cui un bambino vaccinato, contraiga l'infezione, può svilupparsi una forma più lieve di malattia in quanto l'azione del patogeno viene limitata dalla risposta del sistema immunitario precedentemente sensibilizzato dalla vaccinazione. Questo viene dimostrato da studi di efficacia che, insieme a quelli di sicurezza ed immunogenicità, caratterizzano le fasi di sperimentazione di ogni preparato vaccinale. Gli studi di efficacia hanno proprio l'obiettivo di valutare il rischio relativo di malattia fra i soggetti vaccinati, in confronto a quello presente nei non vaccinati.

12. Come vengono registrate le Malattie Infettive?

La sorveglianza delle malattie infettive è affidata al Sistema Informatizzato delle Malattie Infettive (SIMI), basato sulle notifiche dei medici, che comprende segnalazioni immediate per allertare gli operatori della sanità pubblica, oltre a riepiloghi periodici compilati da ogni Azienda Sanitaria Locale (ASL) di tutte le malattie infettive notificate.

Il flusso informativo previsto si svolge attraverso il medico notificatore che diagnostica la malattia infettiva ed effettua la segnalazione alla ASL di competenza. Le ASL sono incaricate di adottare eventuali misure di profilassi a tutela della salute pubblica e di trasmettere i dati alla Regione (Agenzia di Sanità Pubblica) e agli Organismi Centrali (Ministero della Salute, ISTAT, Istituto Superiore di Sanità) ed eventualmente internazionali (UE, OMS).

13. Cos'è l'immunità naturale passiva e quanto dura?

Durante la gravidanza, alcuni tipi di cellule immunitarie possono attraversare la placenta e passare dalla madre al feto. In questo modo, la memoria immunitaria materna servirà a proteggere il neonato nelle prime fasi della vita. Questa protezione del neonato è definita *'immunità naturale passiva'* ed è molto efficiente; a differenza dell'immunità naturale attiva, è tuttavia transitoria, limitata all'incirca ai primi sei mesi di vita del neonato. Il motivo è la progressiva riduzione delle cellule materne nell'organismo del neonato.

14. I vaccini possono modificare il patrimonio genetico?

Ogni essere vivente (pianta o animale) ha un patrimonio genetico, cioè una combinazione di geni portata dalla molecola del DNA. I geni si trasmettono di generazione in generazione, e si ricombinano ogni volta per creare un essere umano nuovo, che è frutto degli incroci fra i patrimoni genetici precedenti. Ciascuno di noi eredita il patrimonio genetico per metà dal padre e per l'altra metà dalla madre e questo rimane inalterato per tutta la vita.

15. Perché le vaccinazioni vengono praticate nei primi mesi di vita?

La scelta dell'età a cui somministrare i vaccini non è arbitraria, bensì serve a garantire la protezione migliore e più precoce.

16. 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.

Il neonato ha sviluppato la capacità di rispondere ad antigeni (ossia tutte le sostanze capaci di indurre una risposta immunitaria) prima ancora della nascita.

Rispetto all'enorme massa di microorganismi che il neonato incontra alla nascita, 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*).

Inoltre, pur essendo aumentato il numero dei vaccini, con il passare degli anni è diminuito il numero degli antigeni somministrati; ciò è dovuto sia al fatto che il vaccino contro il vaiolo non viene più somministrato (perché il virus del vaiolo è scomparso proprio grazie alla vaccinazione) sia al fatto che i nuovi vaccini sono maggiormente purificati, per es. il vecchio vaccino pertosse a cellula intera conteneva circa 3000 antigeni, l'attuale vaccino acellulare ne contiene 3 (*Offit 2002*).

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

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

Questo è vero sia quando si somministra un singolo vaccino, sia quando vengono effettuate più vaccinazioni contemporaneamente. Infatti, se davvero i vaccini indebolissero o compromettero 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.

Lo stesso accade con gli altri vaccini (morbillo-parotite-rosolia, meningococco C etc.) del calendario di vaccinazione dell'infanzia.

17. Cos'è il calendario vaccinale?

Per calendario delle vaccinazioni si intende la successione cronologica con cui vanno effettuate le vaccinazioni.

Il calendario costituisce un'utile guida per gli operatori sanitari dei servizi vaccinali, i pediatri e i medici di medicina generale e anche per i genitori, ma rappresenta, soprattutto, lo strumento per rendere operative le strategie vaccinali.

Il calendario è costantemente aggiornato tenendo conto delle nuove conoscenze scientifiche, del quadro epidemiologico delle diverse malattie, delle esigenze organizzative, e delle nuove preparazioni vaccinali scoperte e messe a disposizione dall'industria farmaceutica.

Le vaccinazioni proposte nel calendario italiano sono previste nella maggior parte dei Paesi europei e negli Stati Uniti.

18. I vaccini possono aumentare o causare allergia?

La prevalenza di malattie allergiche è notevolmente incrementata nel corso della seconda metà del secolo scorso, ma ancora non ci sono spiegazioni di questa epidemia. Nel 1989 fu formulata un'ipotesi per cui la mancanza di esposizione ai microorganismi nella prima infanzia potesse portare ad un maggior rischio di sviluppare malattie allergiche.

Per dimostrare questa ipotesi sono stati condotti numerosi studi per cercare una correlazione tra le infezioni e le malattie allergiche. Questi studi hanno portato a risultati contrastanti.

Anche le vaccinazioni, nell'ambito di questa ipotesi, sono state indagate non solo come possibile causa diretta di allergia ma anche come causa indiretta (il vaccino prevenendo l'infezione naturale potrebbe inibire i supposti effetti benefici dell'infezione nella prima infanzia) sullo sviluppo di allergia.

Studi recenti su correlazione tra vaccini e allergia concludono come improbabile che le vaccinazioni dell'infanzia possano essere causa diretta o indiretta di malattie allergiche, anzi alcuni studi hanno dimostrato come alcune vaccinazioni possono proteggere dalle allergie.

Occorre sottolineare come sia invece frequente che alcune allergie dell'infanzia vengano scoperte proprio quando il bambino comincia le vaccinazioni: la coincidenza nel tempo di due eventi può erroneamente condurre alla conclusione che gli eventi siano uno la conseguenza dell'altro.

In particolare, per l'asma bronchiale non è stata dimostrata associazione con i vaccini per Differite-Tetano-Pertosse, Poliomielite e Morbillo-parotite-Rosolia. La dimostrazione di una debole associazione con il vaccino contro l'*Haemophilus Influenzae* B e il virus dell'epatite B sembra essere dovuta principalmente a errori di informazione

19. Cosa sono gli adiuvanti?

Nei vaccini, oltre al principio attivo, sono inclusi tre tipi di sostanze: adiuvanti, stabilizzanti, conservanti. Gli adiuvanti potenziano la capacità del vaccino di fornire una risposta immune; gli stabilizzanti fanno sì che il vaccino non cambi composizione chimica al variare delle condizioni (umidità, temperatura, ecc); i conservanti 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 nel vaccino possano determinare tossicità, incluso il thiomersale.

Come tutti gli antigeni, gli adiuvanti, essendo sostanze estranee all'organismo, possono scatenare allergie, perciò chi ha avuto una grave reazione allergica ad uno dei componenti del vaccino, non deve ricevere altre dosi.

Nei processi autorizzativi dei vaccini le reazioni di ipersensibilità vengono valutate per ogni componente del vaccino.

20. I vaccini possono provocare l'autismo?

L'ipotesi che la vaccinazione MPR (Morbillo-Parotite-Rosolia) possa essere associata ad autismo è stata sollevata verso la fine degli anni Novanta, dal gastroenterologo inglese Wakefield e colleghi. Nell'articolo, gli autori sostenevano che il vaccino MPR potesse causare infiammazione intestinale con aumento di permeabilità della barriera intestinale, il passaggio in circolo di sostanze tossiche per l'encefalo e il conseguente sviluppo di autismo.

Lo studio descriveva 12 bambini che lamentavano disturbi gastrointestinali e avevano manifestato l'autismo dopo la vaccinazione con MPR.

Altri due studi pubblicati da *Wakefield et al.* – uno precedente e uno successivo al 1998 – suggerivano l'esistenza di una relazione tra autismo e vaccinazione.

Nessuno degli oltre 25 studi condotti negli ultimi 15 anni ha confermato l'esistenza di una relazione causale tra vaccino MPR e autismo .

Un recentissimo studio pubblicato su *The journal of paediatrics* conferma l'assenza di una possibile relazione tra i vaccini somministrati nei primi due anni di vita del bambino e lo sviluppo di disordini dello spettro autistico. L'ampia dimensione delle popolazioni studiate ha permesso di raggiungere un livello di potere statistico sufficiente a rilevare anche rare associazioni.

Di fronte alla dimostrazione della falsificazione dei dati utilizzati per lo studio, il *Lancet* ha ritirato formalmente l'articolo e *Wakefield* è stato radiato dall'ordine dei medici inglese.

21. I vaccini possono provocare malattie autoimmuni?

L'ipotesi di un ruolo delle vaccinazioni nel causare autoimmunità e malattie autoimmuni si basa esclusivamente su casi aneddotici o studi osservazionali non controllati in cui viene descritto lo sviluppo di meccanismi autoimmuni che sono però fugaci e che comunque non determinano mai l'insorgenza di malattie autoimmuni.

E' infatti ben noto che nel sistema immunologico sono presenti robusti meccanismi di controllo.

L'*Institute of Medicine* ha vagliato oltre 12.000 rapporti arrivando ad escludere ogni relazione fra vaccinazioni e diabete di tipo I o sindrome di Guillain-Barré.

In due condizioni è stato dimostrato un nesso causale fra vaccinazione e sviluppo di autoimmunità. Il primo è costituito da piastrinopenia autoimmune e vaccino anti-morbillo, rosolia e parotite.

La piastrinopenia autoimmune compare in 1 bambino su 30.000 vaccinati, ma deve essere considerato che piastrinopenia autoimmune si sviluppa in 1 bambino su 3.000 con rosolia ed 1 bambino su 6.000 con morbillo.

Una grande mole di dati scientifici, acquisiti con metodologie rigorose, dimostrano inequivocabilmente che, invece, le infezioni innescano i meccanismi autoimmuni e le malattie autoimmuni

22. I vaccini possono provocare la sclerosi multipla?

La preoccupazione per la vaccinazione contro l'epatite B si diffuse in Francia a metà degli anni '90, quando, dopo l'avvio della vaccinazione di massa, ci furono segnalazioni di insorgenza di casi di sclerosi multipla (SM) alcune settimane dopo la vaccinazione: da allora sono stati eseguiti molti studi per valutare la fondatezza della succitata ipotesi ma essi hanno dimostrato in maniera consistente la mancanza di associazione tra il vaccino dell'epatite B e SM .

Gli studi sul vaccino contro epatite B e SM sono stati rivisti e analizzati dall'OMS dal *Global Advisory Committee on Vaccine Safety*. Il comitato afferma che "molti studi e revisioni della letteratura affermano che non c'è associazione tra SM e vaccino per epatite B".

Una revisione da parte dell'*Institute of Medicine (Immunization Safety Review Committee)* afferma che le evidenze epidemiologiche non supportano una relazione causale tra il vaccino per l'epatite B e la sclerosi multipla.

Una revisione sistematica delle evidenze da parte della *Cochrane Vaccine Field* nel 2003 non ha trovato alcuna associazione tra vaccino epatite B e SM.

23. I vaccini possono provocare l'epilessia?

Le convulsioni (con o senza febbre) sono descritte tra gli eventi rari o molto rari dopo una vaccinazione. 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. Inoltre, l'epilessia o le encefalopatie non sono incluse tra le possibili reazioni causate dai vaccini attualmente in uso.

Bisogna infine ricordare che normalmente l'epilessia si manifesta nel primo anno di vita, 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.

24. 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 aveva dimostrato che la maggior parte dei pazienti con diagnosi di encefalopatia post-vaccinale erano in realtà affetti da epilessia mioclonica severa dell'infanzia (sindrome di Dravet). Di questi, il 70-80% presentava un difetto genetico.

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 non hanno riscontrato un'associazione tra vaccinazioni pediatriche ed encefalite. Il più recente è uno studio condotto sui dati del *California Encephalitis Project* 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*).

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

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.

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.

Recentemente sono stati pubblicati due ampi studi sull'argomento: 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 possono ridurre in modo significativo il rischio di SIDS.

Qualcosa di analogo si è iniziato a fare anche in Italia, vedi il sito www.genitoripiu.it, che fornisce – tra varie informazioni sulla salute del bambino – anche consigli per la prevenzione della SIDS.

26. La somministrazione contemporanea di più vaccino aumenta il rischio di una reazione?

La somministrazione contemporanea di più vaccini nella stessa seduta non moltiplica il rischio di effetti collaterali; a tal proposito sono numerosi gli studi che hanno mostrato come la somministrazione contemporanea di più vaccini non modifichi né l'efficacia, né la sicurezza dei vaccini stessi né tantomeno danneggi il sistema immunitario del bambino.

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.

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.

27. I vaccini possono causare malattie nei contatti?

Non vi sono evidenze scientifiche che correlino i vaccini vivi attenuati attualmente in commercio e il rischio di scatenare malattia o sintomi associati nei contatti immunodepressi dei bambini vaccinati. E' stata riscontrata nella maggior parte dei soggetti vaccinati con MPR l'escrezione di piccole quantità di virus della rosolia vivo attenuato dal naso o dalla gola nei 7-28 giorni dopo la vaccinazione. Non c'è però alcuna evidenza confermata che indichi che questo virus possa essere trasmesso a persone suscettibili che sono in contatto con i soggetti vaccinati.

Di conseguenza, la trasmissione attraverso stretto contatto personale non è considerata quale rischio significativo; non sono invece stati riportati casi di trasmissione del ceppo attenuato del virus del morbillo o virus della parotite dai soggetti vaccinati ai soggetti suscettibili in contatto.

Per prevenire la poliomielite esistono due tipi di vaccino: un vaccino con somministrazione orale detto anche Sabin (vaccino OPV, cioè vaccino antipolio orale vivo attenuato) ed il vaccino Salk (vaccino IPV, cioè vaccino antipolio inattivato o ucciso) che si somministra per via iniettiva.

Il vaccino Sabin presenta come effetto indesiderato molto raro (1 caso ogni 2.400.000 dosi) una paralisi simile a quella osservata dopo aver contratto la malattia naturale.

Il vaccino di tipo Salk invece non causa mai paralisi flaccida.

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 dosi successive (in vigore sino a luglio 2002).

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.

Questo perché il rischio di polio in Europa era ridotto ma non nullo, viste le epidemie verificatesi in Romania (1990), Bulgaria (1991), Tagikistan (1991), Olanda (1992), Uzbekistan (1994), Russia (1995), Albania (1996), Kurdistan (1998), dovute principalmente alla reintroduzione del virus in una popolazione non adeguatamente vaccinata contro questa malattia.

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

In Italia dal 2002, l'unica forma di vaccino somministrato è quello inattivato. Presso il Ministero della salute viene mantenuta una scorta di vaccino orale attivo come misura precauzionale, in caso di emergenza e di importazione del virus.

Quindi l'inoculazione del vaccino non può causare la poliomielite perché il virus è inattivato. Benchè esista la circolazione di virus della Polio le persone che "albergano" il virus sono immuni perciò non possono sviluppare la Polio.

28. Nei vaccini ci possono essere virus estranei?

Negli anni '60 fu scoperto che alcuni lotti di vaccino antipolio erano contaminati con il virus SV40, associato ad alcuni tumori umani. Tutti gli studi successivi hanno mostrato che si è trattato di un caso isolato e che i vaccini prodotti successivamente non contengono il SV40.

29. Esistono accertamenti preliminari alla vaccinazione, al fine di evitare il rischio di reazioni gravi?

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*).

30. Per far scomparire una malattia non è sufficiente il miglioramento delle condizioni igienico sanitarie di una popolazione?

Le migliorate condizioni igieniche e sanitarie hanno certamente contribuito a controllare meglio le malattie infettive.

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.

Se questa spiegazione fosse corretta, la diminuzione dei casi di una malattia infettiva si verificherebbe gradualmente, senza bruschi cambiamenti. Se però andiamo a vedere che cosa è accaduto in Italia con la **poliomielite**, ci accorgiamo che non è così.

Le curve epidemiologiche di confronto tra epoca pre e post vaccinale dimostrano una netta diminuzione del numero dei casi nel corso degli anni. Come avrebbe potuto il miglioramento delle condizioni di vita ridurre di 10 volte in soli 2 anni il numero dei casi di polio?

Sono molti gli esempi a conferma che non bastano le migliorate condizioni di vita a ridurre la prevalenza delle malattie infettive:

- Un esempio lo è l'epidemia di poliomielite verificatesi in Olanda nel 1992: i membri di una piccola comunità religiosa rifiutano di vaccinare i propri figli. Pur vivendo in un Paese industrializzato, con un elevato livello di condizioni socio economiche, questi bambini e anche alcuni adulti vennero colpiti da polio, per un totale di 72 casi: 2 morirono e 59 restarono paralizzati per sempre.
- Un altro esempio è la meningite da *Haemophilus* di tipo b: nei paesi europei che non hanno adottato la vaccinazione, la malattia è ancora presente; in Italia dopo l'introduzione del vaccino nel 1995 i casi di meningite da Hib sono passati da 118 a 5 casi. Inoltre per effetto dell'immunità di gregge anche la popolazione adulta ha avuto beneficio della pratica vaccinale seppure per via indiretta.
- Un altro esempio è quello del **morbillo**: tuttora, in Europa continuano a verificarsi casi di morbillo, a causa di un'insufficiente adesione alla vaccinazione. Tra i Paesi maggiormente colpiti, in cui continuano a verificarsi decessi e ricoveri ospedalieri per complicazioni del morbillo, troviamo Italia, Francia, Germania, Svizzera, Austria e Gran Bretagna, tutte realtà in cui le condizioni di vita ed il livello igienico-sanitario della popolazione sono elevati.
- Alla fine degli anni '90 la Gran Bretagna ha visto un considerevole aumento dei casi di meningite e sepsi da meningococco, con un numero rilevante di decessi. I casi di malattia erano dovuti a due tipi distinti di meningococco, denominati B e C. Per fronteggiare questa situazione, che stava diventando molto preoccupante, è stato approntato un vaccino specifico contro il meningococco C, mentre non è stato possibile approntare un vaccino contro il meningococco B a causa di importanti difficoltà tecniche. Il programma di vaccinazione è iniziato nel novembre del 1999: il vaccino è stato somministrato a quasi tutta la popolazione britannica dai 2 mesi ai 18 anni di età. I casi di Meningococco C sono drasticamente diminuiti, mentre sono rimasti invariati i casi di Meningococco B. Stiamo parlando della Gran Bretagna, un Paese avanzato e moderno, che quindi non ha avuto cambiamenti importanti nella situazione igienico sanitaria dopo il novembre 1999. L'unico fatto nuovo è stato lo sviluppo del programma di vaccinazione contro il meningococco C.

Ciò che caratterizza l'efficacia del programma di vaccinazione sta nel fatto che scompaiono le epidemie: nei grafici la curva dei casi non è più a zig zag ma si appiattisce a un livello pari o vicino allo zero.

Con le campagne di vaccinazione di massa non si sono ottenute mutazioni delle malattie, bensì si è ottenuta per esempio l'eradicazione del vaiolo e l'eliminazione o il contenimento di diversi patogeni.

31. Cosa devo fare in caso di danno da vaccino?

Come qualsiasi altro farmaco, i vaccini possono avere effetti collaterali. Rispetto ai farmaci di uso corrente i vaccini sono assai più sicuri. Tuttavia, eccezionalmente, può capitare di avere effetti collaterali anche gravi.

I soggetti danneggiati da complicità di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie, possono - come previsto dalla **Legge 210/92 e dalla Legge 29 ottobre 2005 n. 229** - fare richiesta di riconoscimento economico.

Il riconoscimento dell'indennizzo, come previsto dalla Legge 210/92, non preclude la possibilità di rivolgersi all'Autorità Giudiziaria per ottenere il risarcimento del danno in caso di comportamenti colposi di terzi (ai sensi dell'art. 2043 del Codice Civile). L'esistenza della Legge 210/92 è legata alla obbligatorietà delle vaccinazioni e non alla loro "pericolosità".

La domanda di indennizzo va presentata dall'interessato, in carta semplice, alla ASL territorialmente competente (cioè la ASL che corrisponde al luogo di residenza del danneggiato).

Il genitore o il tutore nel caso di minori o di incapaci, o il diretto interessato, maggiorenne, possono presentare la domanda di risarcimento entro i 3 anni, per chi abbia contratto danni da vaccinazione obbligatoria per legge.

La legge prevede che il termine decorra dal momento della conoscenza del danno da parte dell'avente diritto e non solo da parte del suo legale rappresentante.

Si può ragionevolmente sostenere che qualora un minore venga danneggiato da vaccinazione e i genitori non abbiano presentato la domanda entro il termine triennale, lo stesso può presentare la domanda una volta divenuto maggiorenne, purchè lo faccia entro i tre anni da questa data. Per le vaccinazioni raccomandate invece è possibile richiedere solo il risarcimento per danno. Nella nostra ASL negli ultimi ...anni è stato presentato una sola richiesta di indennizzo, peraltro con esito negativo.

32. 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

- 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>
- AIFA. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale, anno 2006*. Roma, 2007 <http://www.agenziafarmaco.it/sezione1/aifa/servlet/gotopage/section318e.html>
- 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.
- Andrews N, 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.
- 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.
- Bennet JV et al. *Haemophilus influenzae type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates*. *World Health Organization 2002* http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_V&B_02.18.pdf
- Bolt F, Cassidy 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 <http://jcm.asm.org/content/48/11/4177.full>
- 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
- CDC. *Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis – United States, 1997 – 2000*. *MMWR* 2002; 51: 73-76.
- CDC. *Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook. 12th Edition (April 2011)* <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>
- 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.
- Chen RT, Orenstein WA. *Epidemiologic Methods in Immunization Programs*. *Epidem Reviews* 1996;18:99 – 117.
- 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.
- Crovari P, Principi N. *“Le vaccinazioni”*, Pacini Editore 2001.
- Department of Health - *Immunisation against infectious disease - The Green Book - 2006 Chapter 22 – Meningococcal*, updated 8 April 2011 http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_079917
- 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.

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.

Edwards KM Decker MD: Pertussis vaccines. In: Plotkin S, Orenstein WA, Offit PA (Eds.) *Vaccines*. Saunders 2008.

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>

EUVAC 2011. Measles surveillance annual report 2010 http://www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/annual_2010.pdf

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 www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/1/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 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

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, 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.

Godlee F, Smith J, Marcovitch H. Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. *BMJ* 2011;342:c7452 <http://www.bmj.com/content/342/bmj.c7452#>

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

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.

Halsey, NA & Hyamans, SL. Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorders: Report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000. *Pediatrics* 2001;107: E84. <http://pediatrics.aappublications.org/content/107/5/e84.long>

Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th Edition, 2001. Mc Graw Hill.

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 a. Pertussis vaccination and wheezing illnesses in young children: a prospective cohort study. *BMJ* 1999;318:1173–1176.

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.

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 <http://jama.ama-assn.org/content/294/6/699.long>

Jegade Ayodele Samuel. What led to the Nigerian boycott of the polio vaccination campaign? *PLoS Med* 2007 Mar;4(3):e73
<http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0040073>

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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1071423/>

Keith LS, Jones DE, Chou C. Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. *Vaccine* 2002;20:S13–S17.

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

Matzkin H and Regev S. Naturally acquired immunity to tetanus toxin in an isolated community. *Infect Immun* 1985;48:267-268 <http://iai.asm.org/content/48/1/267.full.pdf+html>

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.

Medical Research Council. MRC Review of Autism Research - Epidemiology and Causes - December 2001
www.mrc.ac.uk

Mele A, Tosti ME, Mariano A et al. Acute hepatitis B 14 years after the implementation of universal vaccination in Italy: areas of improvement and emerging challenges. *Clin Infect Dis*. 2008;46:868-75.

Miller E, Andrews N, Waight P, Taylor B. Bacterial infections, immune overload, and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2003;88:222-223 <http://adc.bmj.com/content/88/3/222.full>

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
<http://cvi.asm.org/content/18/3/367.long>

Ministero della Sanità. Difterite: misure di profilassi, cenni di terapia. Circolare n. 6 del 19 marzo 1997.

Ministero della Sanità. Tetano: misure di profilassi. Circolare n. 16 dell'11 novembre 1996.

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.

MMWR. Measles Outbreak – Netherlands, April 1999 January 2000. April 14, 2000 / 49(14);299-303
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4914a2.htm>

MMWR. Global Measles Mortality, 2000—2008. December 4, 2009 / 58(47);1321-1326
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5847a2.htm>

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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2117158/?tool=pubmed>

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>

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.

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

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.

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.

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

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.

Siegrist AC. Vaccine immunology. In: Plotkin S, Orenstein WA, Offit PA (Eds.) *Vaccines*. Saunders 2008.

SIMI - Sistema Informatizzato Malattie Infettive. Malattie batteriche invasive <http://www.simi.iss.it/sintesi1.htm>

Singer AJ et al. Evaluation and management of traumatic lacerations. *NEJM* 1997;338:474.

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.

Stratton K. Immunization safety review: measles-mumps-rubella vaccine and autism. Institute of Medicine 2001. Washington DC, National Academy Press. www.iom.edu

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*

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

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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC65532/>*

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

Thwaites CL, Farrar JJ. *Preventing and treating tetanus. BMJ 2003;326:117-118.*

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*
<http://pediatrics.aappublications.org/content/123/2/475.full.pdf+html>

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*
<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0016363>

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 <ftp://autism.uscfc.uscourts.gov/autism/transcripts/day10.pdf>*

UNWTO - World Tourism Organization. *Tourism Highlights 2011 Edition*
http://mkt.unwto.org/sites/all/files/docpdf/unwtohighlights11enhr_1.pdf

Vennemann MM, Hoffgen M, Bajanowski T, Hense HW, Mitchell EA. *Do immunisations reduce the risk for SIDS? A metaanalysis. 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.*

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.*

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.

Wassilak S et al. *Tetanus toxoid. In: Plotkin S, Orenstein WA, Offit PA (Eds.) Vaccines. Saunders 2008.*

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). *Expanded Programme on Immunization (EPI). Diphtheria control. Weekly Epidem Record, 1997; 18: 128-30.*

World Health Organization 1997 (c) *International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria No. 194, Aluminium, Geneva.*

World Health Organization 2000 (a). *Adverse Events following measles, mumps and rubella vaccines. www.who.int/vaccines-diseases/safety/infobank/mmr.shtml*

World Health Organization 2000 (b). *Measles Outbreak, Netherlands. Weekly Epidem Record, 2000; 15: 119-121.*

World Health Organization 2001 (a). *WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system - 2001 Global Summary www.who.int/vaccines-documents*

World Health Organization 2001 (b). *Imported wild poliovirus causing poliomyelitis, Bulgaria 2001. Weekly Epidem Record, 2001; 43: 332-5.*

World Health Organization. *Regional Office for Europe 2011. Communicable Diseases – Poliomyelitis <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/communicable-diseases>*

World Health Organization. *Global Alert and Response (GAR) 2011. Wild poliovirus confirmed in China 01.09.2011 http://www.who.int/csr/don/2011_09_01/en/index.html*