

Il rifiuto delle vaccinazioni: mito e realtà nei movimenti antivaccinali

Gino Tripodi

Responsabile del Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Istituto Giannina Gaslini, IRCCS, Genova

I vaccini sono considerati tra i maggiori successi della scienza biomedica moderna e rappresentano, senza dubbio, una delle armi di politica sanitaria più importanti ed efficaci. Grazie al loro utilizzo sono state (e continuano a essere) evitate milioni di morti premature e altrettante sono le sequele invalidanti che ogni anno vengono scongiurate in tutto il mondo per l'enorme diffusione della prevenzione vaccinale. A fronte di effetti collaterali di modesta entità e solo molto di rado importanti per la salute degli individui, i vaccini hanno determinato tali e tanti vantaggi per la salute da non essere stati per molto tempo messi in discussione e le campagne di vaccinazione di massa rappresentano oggi un punto fermo nella politica sanitaria in tutto il mondo. Tuttavia, negli ultimi decenni, i vaccini sono diventati le vittime del loro successo: la scomparsa o la sostanziale riduzione di molte patologie a seguito delle vaccinazioni ha determinato la perdita della percezione, da parte di molti, dei benefici determinati dalle campagne vaccinali dei decenni precedenti e oggi sono in molti a non avere mai visto le conseguenze di un'infezione vaiolosa, difterica o da poliovirus. Atteggiamenti contrari alle vaccinazioni si sono diffusi negli Stati Uniti e in gran parte dell'Europa occidentale, soprattutto a seguito dell'ipotetico (e oggi del tutto confutato) legame tra vaccino contro morbillo-parotite-rosolia (MPR) e insorgenza di autismo, ma anche per una serie di fattori quali con-

vinzioni filosofiche, credenze religiose, insofferenza nei confronti dell'obbligo vaccinale, disinformazione riguardo a efficacia e rischi reali delle vaccinazioni con conseguente sopravvalutazione dei rischi. La diffusione dei movimenti antivaccinali, accompagnata da informazioni spesso lontane dalla realtà e scarsamente documentate dal punto di vista scientifico, ha determinato importanti ripercussioni sulla salute pubblica causando la riduzione delle coperture vaccinali e generando un sostanziale clima di sfiducia che ha coinvolto, paradossalmente, proprio i genitori più attenti e in alcuni casi gli operatori sanitari. In questo articolo cercheremo di descrivere i fattori coinvolti nel rifiuto delle vaccinazioni fornendo un sunto scientificamente corretto delle reali associazioni tra vaccini e patologia, alla luce della letteratura accreditata dell'ultimo decennio.

Le basi del rifiuto dei vaccini

Nello stesso anno in cui Edward Jenner (considerato da molti il "padre delle vaccinazioni") pubblicò i risultati relativi all'uso del vaiolo bovino per immunizzare un bambino di 8 anni contro il vaiolo (1798) venne fondata negli Stati Uniti la "Società degli antivaccinatori", che interpretavano la vaccinazione come una "inappropriata interferenza nel lavoro di Dio". Mentre la maggior parte della popolazione nel corso degli anni accettò i benefici della vaccinazione antivaiolosa, una mino-

ranza di individui non ne riconobbe i vantaggi e si oppose all'utilizzo dei vaccini adducendo, in sostanza, le stesse motivazioni ancor oggi spesso ribadite dai moderni antivaccinatori: il diritto alla libertà personale, alle proprie convinzioni filosofiche, all'indipendenza dalle interferenze governative che obbligavano a vaccinare, i rischi per la salute nel somministrare i vaccini a soggetti sani. Allora come oggi, la mancata o sottostimata percezione dell'entità dei rischi di contrarre una malattia infettiva contrastava con la sovrastima dei rischi effettivi del vaccino utilizzato per combatterla, portando alcuni a credere che la cura (o meglio, la prevenzione) potesse essere peggio della malattia.

Paradossalmente, i vaccini sono diventati le vittime del loro successo: la scomparsa o la sostanziale riduzione di molte patologie a seguito delle vaccinazioni ha determinato la perdita della percezione, da parte di molti, dei benefici determinati dalle campagne vaccinali dei decenni precedenti. L'assenza di riscontri tangibili delle complicanze gravi causate dalle malattie infettive (es. vaiolo, poliomielite e difterite... ma anche morbillo, *Haemophilus B* ecc.) ha spinto molti a sottovalutare il ruolo svolto dai vaccini, mentre soltanto qualche decennio fa erano molti a sperimentare di persona le sequele di una difterite o di una paresi flaccida. Chi ha sperimentato di persona o ha visto attorno a sé le conseguenze di una grave complicanza

non solo accetta le vaccinazioni ma le richiede se non offerte. Oggi spesso si sente domandare: "Perché vaccinare mio figlio se la malattia è scomparsa nel nostro paese?" La risposta è ovvia per gli addetti ai lavori, ma non sempre lo è altrettanto per un genitore a cui giungono informazioni non univoche e talvolta scorrette. Oltre alla necessità di far comprendere che vaccinare, a livello individuale, corrisponde a proteggere il proprio figlio quanto curarlo per un'infezione in atto o proteggerlo dagli incidenti domestici, occorre sottolineare il ruolo sociale della copertura vaccinale: oggi molte patologie ormai dimenticate non tornano a colpire in Italia (nonostante la globalizzazione e l'incremento dei flussi migratori caratteristici degli ultimi anni) soltanto perché la copertura vaccinale nella popolazione è ancora molto alta; nei casi in cui il numero di soggetti immuni si riduce drasticamente le conseguenze sono spesso drammatiche. Alcuni esempi permettono di comprendere meglio il fenomeno:

- **POLIOMELITE - Olanda (1992):** 72 casi (2 morti, 59 paralisi) in una comunità religiosa che rifiuta la vaccinazione, un solo caso al di fuori della comunità per la presenza di copertura vaccinale di quasi il 100% (1).
- **Albania (1996):** 138 casi (16 morti) con un numero stimato di infezioni di circa 15.000. È utile ricordare che proprio allora si verificò un importante flusso migratorio verso l'Italia, privo di ripercussioni per l'elevata copertura vaccinale presente nella nostra popolazione (2).
- **DIFTERITE - Ex URSS (1990-1996):** prima del 1989 la copertura vaccinale era molto elevata e si verificavano solo casi sporadici. Dopo la caduta del muro si ridusse notevolmente la copertura vaccinale con il seguente risultato: 200.000 casi di difterite con quasi 6.000 decessi (di cui 125.000 solo nel periodo 1992-95 con circa 4.000 decessi) (3).
- **MORBILLO: Olanda (1999-2000):** epidemia in una comunità di obiettori con 2.961 casi (di cui il 99,5% non era vaccinato o vaccinato con una sola dose) con: 3 morti (mortalità: 1 su 1.000), 66 ricoveri ospedalieri per encefalite, polmonite, croup ecc.) (4).

Italia, Regione Campania (gennaio - giugno 2002): 4 decessi (età: 4 mesi, 4 anni, 10 anni, 29 anni), 594 ricoveri ospedalieri (44 in pazienti sotto l'anno di età), 99 casi polmoniti e/o broncopolmoniti, 15 di encefalite e 2 di trombocitopenia. (5).

L'assenza di riscontri tangibili delle complicanze gravi causate dalle malattie infettive sposta l'attenzione della popolazione sugli eventi avversi da vaccini, spesso confusi con eventi concomitanti non causati dai vaccini ed eventualmente enfatizzati da mass media e movimenti antivaccinali.

I vaccini, come tutti i farmaci, possono causare eventi avversi, molto di rado anche gravi (es. shock anafilattico), ma lo fanno con una frequenza di gran lunga inferiore rispetto all'infezione "naturale".

Nel valutare gli eventi avversi occorre distinguere:

- eventi avversi causati da vaccini (determinati dalla somministrazione di un vaccino);
- eventi avversi concomitanti o successivi alla somministrazione di un vaccino (non determinati dalla somministrazione di un vaccino). La correlazione temporale tra vaccinazione e manifestazioni patologiche non significa, quindi, correlazione causale tra i due eventi.

È necessario compiere studi epidemiologici su popolazioni numerose per verificare o meno l'esistenza di un rapporto causa/effetto: a titolo di esempio è possibile confrontare due popolazioni composte da soggetti, rispettivamente, vaccinati e non vaccinati misurando la frequenza dell'evento avverso: se esso risulta statisticamente più frequente nella popolazione vaccinata si può concludere che si tratti non di un evento casuale, ma di una reazione correlata al vaccino.

In altri casi si può selezionare un gruppo di pazienti per la patologia e confrontarlo con un gruppo di controllo (soggetti comparabili per età, sesso e altre caratteristiche che possono influenzare la patologia studiata) e verificare se la vaccinazione in esame risulta più frequente nella popolazione ammalata rispetto a quella sana.

In alcuni Paesi, quali gli Stati Uniti, l'opposizione alle vaccinazioni ha tro-

vato terreno fertile anche nei classici valori di libertà e individualismo tipici della cultura statunitense e in molti casi l'obbligatorietà della prevenzione vaccinale viene letta come una vera e propria interferenza nelle proprie convinzioni religiose e/o culturali.

Anche in Italia la persistenza dell'obbligo vaccinale viene vissuta con sempre maggior frequenza da alcuni genitori come mancanza di partecipazione al processo decisionale.

L'importanza dell'informazione

Tutto ciò contribuisce alla diffusione di un generico scetticismo nei confronti dei vaccini, accompagnato dalla crescita del rifiuto e da una sempre maggiore richiesta di informazioni talvolta esasperata e strumentale, anche da fonti non necessariamente attendibili. Le maggiori ripercussioni si osservano a carico delle vaccinazioni raccomandate, anche per l'errata convinzione che si tratti di vaccinazioni meno importanti e perché per esse il rifiuto non comporta l'opposizione a un obbligo legislativo. È degno di nota che i dati dello studio ICONA (2003) relativi ai motivi di mancata/ritardata vaccinazione per MPR in Italia riportano che nel 6% dei casi i genitori ritengono la vaccinazione inefficace, pericolosa o inutile, nel 5% pensano che la relativa malattia sia poco pericolosa, nel 3% riportano l'opinione negativa di un medico: complessivamente il 14% esprime la convinzione che la vaccinazione sia dannosa o, almeno, non abbia un rapporto rischio/beneficio sufficiente. Inoltre, il 18% dichiara che vaccinerà il figlio in un secondo tempo, esprimendo da un lato una inadeguata informazione e rimandando dall'altro la decisione.

Diventa quindi cruciale la diffusione di informazioni adeguate, esaustive e, soprattutto, scientificamente corrette da parte di tutti gli operatori coinvolti per permettere alle famiglie una scelta serena e consapevole. Oggi le informazioni sono spesso ricercate al di fuori degli ambiti istituzionali e la possibilità di accedere a Internet ha determinato un cambiamento epocale: già alcuni anni orsono negli Stati Uniti il 55% degli individui che avevano accesso alla rete la utilizzavano per ricercare infor-

mazioni sanitarie (7) e stime successive incrementano ulteriormente (80%) questa percentuale (8).

Nonostante gli indubbi aspetti positivi Internet possiede la caratteristica di non permettere facilmente la valutazione della qualità delle informazioni reperibili, con il rischio di diffondere informazioni sanitarie non corrette e potenzialmente pericolose per la salute pubblica. Alcuni studi relativi alla qualità dell'informazione sanitaria presente in rete hanno evidenziato come spesso i contenuti riportino affermazioni lontane dalle evidenze scientifiche, ricche di contenuti ideologici e spesso estrapolate da contesti complessi al di fuori dei quali perdono di significato (8-9). Internet ha fornito ai movimenti antivaccinali l'opportunità di pubblicizzare le proprie tesi con una diffusione che non ha precedenti: due recenti analisi pubblicate nel 2002 (8,10) riportano come sia più facile rintracciare siti antivaccinali che non istituzionali utilizzando i più comuni motori di ricerca disponibili.

Analizzando i contenuti di 22 siti si osserva come vengano reiterate le medesime affermazioni (le cui principali vengono riportate in ordine decrescente di frequenza):

- *“Le vaccinazioni provocano malattie idiopatiche”* era l'affermazione più comune (100% dei siti) e si riferiva soprattutto a: autismo (messo in relazione con il vaccino MPR e DTP), sindrome della morte improvvisa del lattante, disturbi immunitari, diabete, malattie neurologiche e allergiche.
- *“I vaccini danneggiano il sistema immunitario”* (95% dei siti). Questa affermazione era frequentemente associata alla tesi che le malattie infettive naturali aiuterebbero il sistema immunitario a maturare prevenendo allergie e altre malattie.
- *“Gli eventi avversi sono sottonotificati”* (95% dei siti). I motivi di questa presunta sottonotifica variano da incapacità dei medici a pratiche di insabbiatura da parte dell'industria farmaceutica.
- *“Le strategie vaccinali vengono imposte per motivi di profitto”* (91% dei siti).
- *“La politica vaccinale rappresenta una violazione delle libertà civili”*

(77% dei siti). Questo argomento si riferisce non solo alle vaccinazioni obbligatorie, ma anche all'esistenza di archivi vaccinali che vengono interpretati come mezzi di sorveglianza della cittadinanza sul modello del “grande fratello” di orwelliana memoria.

Tutti i siti prevedevano link verso altri siti antivaccinali, il 64% dei siti contenevano informazioni di tipo legale per evitare le vaccinazioni e il 55% presentavano storie di bambini che hanno riportato danni in seguito a vaccinazioni; infine, il 45% dei siti offrivano link verso istituzioni pro-vaccinali (come i CDC di Atlanta). In tutti i casi, le argomentazioni riportate presentavano una evidente componente emotiva, stigmatizzata dalla descrizione di casi di grave malattia o di morte in bambini in precedenza sottoposti a vaccinazione, spesso senza rapporto causa/effetto dimostrabile (es. fino al giorno della vaccinazione Mary Ann era sempre stata bene, il giorno dopo si è ammalata e in breve è morta). Di fronte a eventi verso cui la medicina è impotente o non sa fornire spiegazioni, gli antivaccinatori forniscono risposte e solidarietà a tutti coloro che si sentono in qualche modo ab-

bandonati dalle istituzioni. Una semplice ricerca in rete, utilizzando parole chiave come vaccini, vaccinazioni, antivaccinatori ecc., permette di evidenziare come le considerazioni sopra riportate, riferite a siti in lingua inglese, siano sostanzialmente valide anche per i siti in lingua italiana censiti dai più comuni motori di ricerca.

Nella costruzione di un sito antivaccinale vengono utilizzate una serie di tecniche di propaganda volte a sottolineare aspetti ideologici e/o emotivi a scapito dei dati scientifici disponibili.

- *Teoria del complotto*: i vaccini sono un grosso business e quindi si nascondono i danni... in realtà è l'esatto contrario ed è sempre più difficile trovare chi investa in “farmaci” così costosi e controllati.
- *Raccontare solo “mezze verità”*: alcuni esempi, i vaccini causano shock anafilattico senza dire che è un evento rarissimo; ...in 10 anni negli USA ci sono state 33 reazioni allergiche gravi da vaccino per il morbillo a fronte di 70 milioni di dosi somministrate.
- *Reiterazione di ipotesi smentite da solidi studi epidemiologici succes-*

BOX 1

Giappone (7)

- (1974): la morte di due neonati vaccinati il giorno precedente con vaccino a cellule intere contro la pertosse, pur in assenza di provato rapporto causa-effetto, scatena una campagna di stampa che in due anni riduce la copertura vaccinale dall'85 al 13%.
- (1979): epidemia di pertosse con 13.000 casi e 41 decessi; due anni dopo riprende la vaccinazione di massa con l'introduzione di un nuovo vaccino acellulare. Da allora rapida diminuzione dei nuovi casi.

Ex URSS (3)

- La già citata riduzione della copertura vaccinale alla base dell'epidemia di difterite dopo il 1989, oltre a problematiche di tipo organizzativo, venne causata da una violenta campagna di stampa sostenuta da due medici contro il vaccino DTP, colpevole a loro dire di danneggiare il sistema immunitario del neonato e di provocare persino la leucemia. In epoca di perestroika, chi sembrava portatore delle verità nascoste dal regime, acquisiva subito credito sui mass media.

Italia (2004)

- Nell'entroterra genovese due sepsi da meningococco causano la morte di due bambini in età prescolare... La gente richiede a gran voce il vaccino... obbligando le Istituzioni a doverosa precisazione: “...sulla base dei dati in possesso, a oggi, si può senza dubbio stabilire che una eventuale vaccinazione di massa dell'età pediatrica per la meningite di tipo C non è giustificata assolutamente...” (estratto dal comunicato stampa emesso dal Tavolo Permanente voluto dall'assessore alla Salute della Regione Liguria cui partecipano tutte le istituzioni coinvolte - ASL 3, Ordine dei medici, Osservatorio Epidemiologico Regionale per le malattie Infettive, Istituto di Igiene, Clinica malattie Infettive, Coordinamento pediatrico).

Vaccini e insorgenza di patologia: lo stato dell'arte

L'analisi degli studi epidemiologici pubblicati nel corso degli anni ha permesso di escludere l'associazione tra vaccini e un gran numero di patologie per cui, in tempi diversi, era stata ipotizzata tra le possibili cause anche la vaccinazione. In questo articolo vengono analizzati per esteso gli studi che hanno permesso di escludere rapporti causa/effetto tra:

- vaccino MPR e morbo di Crohn, vaccino MPR e autismo;
- vaccini e diabete;
- vaccino anti-epatite B e sclerosi multipla;
- thimerosal (composto presente in piccole dosi in alcuni vaccini) e patologie del sistema nervoso centrale.

Nella stesura di questo documento sono state utilizzate, oltre alle fonti bibliografiche citate, molte comunicazioni e documenti elaborati da fonti accreditate; si segnala, in particolare, la *newsletter* del Network Italiano dei Servizi di Vaccinazione (NIV) disponibili in rete all'indirizzo www.levaccinazioni.it, le discussioni in rete sul Forum di Pediatria On Line (www.pediatria.it) e le collaborazioni con i colleghi operanti a Genova nelle varie aree coinvolte nelle tematiche vaccinali (Istituto di Igiene, Servizi territoriali, pediatri di libera scelta, infettivologi, immunologi) che forniscono risposte a specifici quesiti nel sito APEL (Associazione Pediatri Extraospedalieri Liguri) all'indirizzo www.apel-pediatri.it.

Morbo di Chron e vaccinazione antimorbillo

Il morbo di Chron è una malattia diffusa e in aumento nei Paesi occidentali che colpisce soprattutto i giovani e i soggetti di mezza età. Si tratta di una malattia infiammatoria che può interessare tutto l'intestino causando ulcere e infiammazione cronica ed è caratterizzata, nella maggior parte dei soggetti, da diarrea cronica, perdite di sangue con le feci e dolori addominali. La sua causa è tuttora sconosciuta. Nel 1997 gli studi di alcuni autori, in particolare Wakefield, hanno ricercato le cause al di fuori del lume intestinale ipotizzando una correlazione tra l'infezione del virus del morbillo e il morbo

sivi: ultimo in ordine vaccini MPR e autismo di cui si tratta in estenso in un'altra parte di questo articolo).

- *Utilizzo improprio delle fonti bibliografiche*: si citano dei "signori nessuno" presentandoli come grandi esperti, si citano fonti autorevoli ma isolando frasi dal contesto del discorso per conferire loro un diverso significato, si citano studi "vecchi" o preliminari e non gli aggiornamenti ecc.
- *Utilizzo improprio delle statistiche per inficiare i risultati delle vaccinazioni*: per esempio sostenere che le malattie la cui diffusione è stata annullata dai vaccini sia stata in realtà determinata dal miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie, es. polio con ultima epidemia nel '58, in pieno boom economico e con l'abbattimento a un decimo dei casi tra il '63 e il '65 dopo l'inizio della vaccinazione di massa nel '62 è difficile sostenere che la vaccinazione non sia servita allo scopo.
- *Far credere che esista una controversia tra gli studiosi*: la comunità scientifica discute continuamente sui programmi vaccinali ma nessuno è "pregiudizialmente" antivaccinatore.
- *Ripetere continuamente affermazioni inventate di sana pianta sino a far credere che siano vere*: per esempio i vaccini indeboliscono e sovraccaricano il sistema immunitario oppure che si debbano fare esami specifici prima di vaccinare o che tutti gli omeopati siano contrari alle vaccinazioni.
- *Prospettare rischi di danno sul lungo periodo*: (...non sappiamo cosa succederà ai nostri figli tra 20 anni...) in assenza di studi in grado di dimostrarlo e che, anzi, quando vengono pubblicati smentiscono via via le ipotesi più disparate.

Molte delle tematiche descritte hanno avuto, almeno in alcune circostanze, vasta eco da parte dei mass media sia negli Stati Uniti sia nel resto del mondo. Questo fenomeno ha comportato in alcuni casi importanti ripercussioni sulla salute pubblica o, più semplicemente, hanno ulteriormente gettato benzina sul fuoco contribuendo a generare ulteriore confusione sul tema. A titolo esemplificativo, si riportano alcuni esempi nel *box 1*.

In conclusione, la diffusione delle informazioni disponibili su tutti gli aspetti delle vaccinazioni, supportata da un'adeguata autorevolezza scientifica, gioca oggi più che mai un ruolo cruciale: di fronte alla disponibilità di diffondere disinformazione tramite mezzi impensabili sino a pochi anni orsono, le cui importanti conseguenze sulla salute pubblica sono oggi evidenti, occorre saper fornire risposte adeguate di cui si rendano responsabili tutti gli operatori coinvolti (addetti ai lavori, istituzioni, medici e pediatri).

Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. Dittmann S. Resurgence of communicable diseases in Europe. *World Health - The magazine of the World Health Organization*. 1997 (1) January February: 24-25.
4. MMWR. Measles Outbreak - Netherlands, April 1999 January 2000. April 14, 2000 / 49(14):299-303.
5. MMRW. Measles Epidemic Attributed to Inadequate Vaccination Coverage - Campania, Italy, 2002. October 31, 2003/52(43):1044-47.
6. Fox S, Rainie L, Harrigan J et al The online health care revolution: how the web helps americans take better care of themselves Pew Internet and American Life Project. <http://www.pewinternet.org/reports/loc.asp?Report=26> (accessed 25 July 2001).
7. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998;351:356-61.
8. Wolfe RM, Sharp LK et al. Content and design attributes of antivaccination web sites. *JAMA* 2002;287:3245-8.
9. Silberg WM, Lundberg GD, Musacchio RA. Assessing, controlling and assuring the quality of medical information on the internet. *JAMA* 1997;277:1244-5.
10. Davies P, Chapman S, Leask J. Antivaccination activists on the world wide web. *Arch Dis Child* 2002;87:22-5.

di Chron. In questi studi si ipotizza che le lesioni della parete intestinale sarebbero causate da micro-occlusioni delle arteriole della parete dovute a localizzazioni del virus. I conseguenti microinfarti danneggerebbero la mucosa intestinale che, non più integra, permetterebbe il passaggio dei contenuti tossici in profondità nella parete intestinale con ulteriori danni di parete (1-5). In particolare, Wakefield aveva ipotizzato un aumento dell'incidenza di morbo di Chron in associazione con la vaccinazione anti-morbillosa (6) avanzando anche l'ipotesi che le alterazioni osservate in un esiguo numero di pazienti affetti da autismo fossero causate dal vaccino MPR e determinassero, in questi soggetti, l'insorgenza di regressione mentale fino all'autismo (7). Tale ipotesi è stata sin da principio violentemente contestata (corrispondenza su *Lancet* nel 1998) (8) e non ha trovato alcun sostegno da parte di altri autori, sino a venire completamente smentita da un gran numero di studi successivi (per una esaustiva trattazione dell'argomento si riporta al capitolo "Autismo e MPR, il percorso di una assoluzione completa").

Già in due successivi studi (9-10) l'associazione tra infezione morbillosa e morbo di Chron è stata contestata ed è stato possibile evidenziare l'assenza di legame causa-effetto nell'insorgenza della patologia. Un importante studio (11) condotto su 31 milioni di bambini finlandesi vaccinati con MPR a partire dal 1982 fino al 1996, sui quali è stata condotta la sorveglianza degli eventi avversi, conclude che nessun bambino ha sviluppato né patologia di tipo autistico, né malattia infiammatoria intestinale.

Ad analoghe conclusioni è giunto lo studio di Feeney (11) così come un successivo studio retrospettivo del 2000 presentato all'ICAAC di Toronto. Gli studi in cui veniva evidenziata la mancanza di rapporti tra vaccino e insorgenza di malattia infiammatoria intestinale si sono susseguiti (esempi sono una revisione critica degli studi pubblicati a opera di Davis et al. nel 2001 (12) e, più di recente da Seagroatt et al. (13); è degno di nota che è stato lo stesso Wakefield (quale coautore dell'articolo (14) a pubblicare un recente lavoro in cui viene dimostrato che il

vaccino contro il morbillo non risulta associato all'insorgenza di malattia infiammatoria intestinale entro i 26 anni di età, in contrasto con risultati da lui stesso pubblicati negli anni precedenti.

Bibliografia

1. Wakefield AJ et al. Chron disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology* 1995;108:911-6.
2. Mazure G et al. Measles virus induction of human endothelial cell tissue factor procoagulant activity in vitro. *J Gen Virol* 1994;75:2863-71.
3. Ekblom A, Wakefield AJ et al. Perinatal measles infection and subsequent Chron's disease. *Lancet* 1994;344:508-10.
4. Smith MS, Wakefield AJ. Viral association with Chron's disease. *Ann. Med.* 1993;25:557-61.
5. Wakefield AJ et al. In situ immune responses in Chron's disease: a comparison with acute and persistent measles virus infection. *J Medical Virology* 1997;51:90-100.
6. Thompson NP et al. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 1995;345:1071-4.
7. Wakefield AJ et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351:637-41; *Lancet* 1998; 351:905-8 (Correspondence).
8. Thompson NP et al. Chron's disease, measles and measles vaccination: a case control failure. *Lancet* 1996;347:263.
9. Metcalf J. Is measles infection associated with Chron's disease? The current evidence does not prove a causal link. *BMJ* 1998;316:166-9.
10. Peltola H et al. No evidence for measles, mumps and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet* 1998; 351:1327-8.
11. Feeney M et al. A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. *Lancet* 1997;350:764-6.
12. Davis RL et al. Measles vaccination and inflammatory bowel disease: controversy laid to rest? *Drug Saf* 2001;24:939-46.
13. Seagroatt V et al. Chron's disease, ulcerative colitis and measles vaccine in an English population 1979-1998. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:883-7.
14. Morris DL et al. Measles vaccination and inflammatory bowel disease: a national british cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3507-12.

Autismo e MPR il percorso di una assoluzione completa

Lipotetica associazione tra vaccinazione MPR e insorgenza di autismo è stata sicuramente tra le tematiche più diffuse dai movimenti antivaccinali negli ultimi dieci anni, contribuendo in maniera significativa a diffondere timori nei confronti dei vaccini. Per questo motivo si rende necessaria una esaustiva cronistoria che a partire dal primo studio di Wakefield giunga sino ai nostri giorni permettendo oggi di escludere un'associazione causa-effetto grazie alla pletera di studi nel frattempo pubblicati.

Gli studi che ipotizzano che l'MPR causi l'autismo

- IL PRIMO ARTICOLO DI WAKEFIELD (1): Nel 1998 Wakefield et al pubblicarono un articolo su *Lancet* intitolato "Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children". La loro ipotesi era che il vaccino MPR causasse una serie di eventi comprendenti l'infiammazione intestinale con relativo aumento di permeabilità della barriera intestinale, il passaggio di sostanze tossiche per l'encefalo in circolo e il conseguente sviluppo di autismo. In supporto a tale ipotesi, erano descritti 12 bambini con ritardo dello sviluppo mentale (8 con autismo).

Tutti questi bambini lamentavano disturbi gastrointestinali e svilupparono l'autismo entro un mese dalla vaccinazione con MPR.

Punti deboli: Circa il 90% dei bambini in Gran Bretagna ricevevano il MPR quando questo articolo fu scritto e dal momento che il vaccino era somministrato nello stesso periodo di vita in cui l'autismo è diagnosticato, era da aspettarsi che la maggior parte dei bambini autistici sarebbero stati vaccinati con MPR e molti di essi recentemente. Comunque la cosa migliore per determinare se il MPR causi l'autismo è confrontare l'incidenza di questa malattia nei bambini vaccinati e in quelli non vaccinati. Questo non era stato fatto. Sebbene gli autori dichiarino che l'autismo sia una conseguenza dell'infiammazione gastrointestinale, in tutti gli 8 casi i sintomi gastrointestinali sono stati osservati dopo e non prima dei sintomi di autismo.

Si sosteneva che i bambini autistici avevano bassi livelli di IgA, ma tali livelli erano entro i limiti di norma per quell'età.

L'iperplasia linfonodulare intestinale è considerata (come le tonsille ipertrofiche nei bambini piccoli) una variante normale.

- IL SECONDO ARTICOLO DI WAKEFIELD (2): Nel 2002 Wakefield et al. hanno pubblicato un secondo articolo che esaminava la relazione tra il virus del morbillo e l'autismo. In questo studio viene ricercata la presenza di genoma di virus del morbillo in campioni tratti da biopsie intestinali prelevate da bambini autistici e non. I metodi utilizzati sono la RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*) e l'ibridizzazione *in situ*. Il genoma del virus del morbillo era presente in 75 bambini autistici su 90 e solo in 5 su 70 controlli.

Punti deboli: Il virus vaccino del morbillo è vivo e attenuato. Dopo la somministrazione replica circa 15-20 volte ed è probabilmente catturato da specifiche cellule responsabili della sua "presentazione" al sistema immunitario (le APC o *antigen presenting cells*). Macrofagi, linfociti B e cellule dendritiche sono differenti tipi di APC; tutte queste cellule sono mobili e si trovano ovunque nell'organismo, anche nell'intestino. È quindi plausibile che in bambini vaccinati si trovi il genoma del virus del morbillo nel tessuto intestinale quando questo viene cercato con un metodo molto sensibile come l'RT-PCR. Per determinare se l'autismo sia associato alla vaccinazione MPR si dovrebbe determinare se tale rinvenimento è specifico dei bambini autistici, perciò casi e controlli devono essere appaiabili per due variabili: 1) il loro stato vaccinale e 2) il tempo trascorso tra la vaccinazione e la biopsia.

Sebbene queste informazioni fossero disponibili e critiche per la loro ipotesi, gli autori le hanno specificamente omesse dall'articolo.

Dal momento che il virus del morbillo è ancora circolante in Inghilterra, sarebbe stato importante conoscere se il genoma trovato corrispondeva al virus selvaggio o a quello vaccinale.

Nonostante i *primer* per distinguere questi due tipi virali siano disponibili, gli autori hanno scelto di non usarli.

La RT-PCR è un test molto sensibile. I laboratori che lavorano col virus naturale del morbillo (come quello in cui lo studio è stato effettuato) hanno un alto rischio di dare falsi positivi. Non viene spiegato come sia stato risolto questo problema.

Non è infine dichiarato se sia stata usata qualche forma di "cecità" nello studio.

Gli studi che rifiutano l'ipotesi che il MPR causi l'autismo

- IL PRIMO ARTICOLO DI TAYLOR (3): Nel 1999 Taylor et al. hanno esaminato la correlazione tra somministrazione di MPR e autismo. Taylor et al. hanno esaminato i dati di 498 bambini con autismo o disordini simili. I casi erano identificati tramite il registro della regione North Thames prima e dopo l'introduzione del vaccino MPR nel 1988. Taylor et al. hanno esaminato l'incidenza e l'età di diagnosi di autismo nei vaccinati e nei non vaccinati trovando che:

- la percentuale di bambini vaccinati era la stessa sia negli autistici, sia nei non autistici;

- non c'erano differenze nell'età di diagnosi tra vaccinati e non vaccinati;

- la comparsa dei sintomi "regressivi" dell'autismo non avveniva entro 2, 4 o 6 mesi dall'aver ricevuto il vaccino.

- LO STUDIO SU *JAMA* (4). In questo studio è esaminata la relazione tra l'aumentato numero di casi di autismo in California e la somministrazione del vaccino MPR. La percentuale di bambini immunizzati nel periodo 1980-94 è stata confrontata con l'incidenza dell'autismo nel medesimo periodo, nonostante il grande incremento di quest'ultima, la percentuale di bambini vaccinati era rimasta uguale.

- LO STUDIO SU *BMJ* (5). In questo articolo che supporta quanto riscontrato nello studio precedente viene correlata la copertura vaccinale per MPR e l'incidenza di autismo in Inghilterra nel periodo 1988-93. Anche in questo caso l'incidenza dell'autismo cresce senza che vi siano variazioni nella percentuale di bambini vaccinati

- IL SECONDO ARTICOLO DI TAYLOR (6). In questo secondo studio Taylor et al. esaminano la relazione tra MPR e la cosiddetta "nuova variante di autismo" descritta da Wakefield, cioè l'autismo

associato a infiammazione intestinale. Sono indagati i bambini con autismo diagnosticato tra il 1979 e il 1998, comparando il numero di bambini con autismo e sintomatologia gastrointestinale prima del 1988 e dopo il 1988 (anno di introduzione della vaccinazione MPR in Inghilterra). Nessuna differenza è stata riscontrata.

Studi sull'etiologia dell'autismo

- *Basi genetiche dell'autismo* (7,8). Uno dei modi migliori per valutare se una malattia possa essere di origine genetica è studiare la sua incidenza nei gemelli. Usando una definizione restrittiva dell'autismo, quando questa malattia era presente in un gemello, ne era affetto anche il 60% dei gemelli mono- zigoti e lo 0% degli eterozigoti. Con una definizione più larga queste percentuali salivano al 92% negli omozigoti e al 10% negli eterozigoti. Ciò indica con chiarezza che l'autismo ha basi genetiche.

Età di sviluppo dell'autismo

- I SINTOMI DELL'AUTISMO SONO PRESENTI PRIMA DELL'ANNO DI ETÀ (9-13). Forse i dati migliori sul momento in cui si manifestano i primi sintomi dell'autismo provengono dagli studi sulle pellicole filmate dai genitori durante il primo compleanno del bambino (quindi prima di ricevere il MPR). Un "Video" di bambini a cui era stato successivamente diagnosticato l'autismo e di bambini sani sono stati mostrati in "cieco" a specialisti dello sviluppo comportamentale, che sono stati in grado di diagnosticare con grande accuratezza quali dei bambini fossero autistici e quali no. Questi studi mostrano come sottili sintomi di autismo siano presenti prima che i genitori lo sospettino e che ricevere il vaccino MPR non precede la comparsa della malattia.

- I SINTOMI DELL'AUTISMO SONO PRESENTI PRIMA DEI QUATTRO MESI DI ETÀ (14). Altri investigatori hanno esteso lo studio dei "video" ai bambini di 2-3 mesi di età. Usando un sofisticato sistema di analisi del movimento i filmati sono stati codificati e poi valutati per la loro capacità predittiva per l'autismo. Secondo questo studio la diagnosi di autismo, per i bambini diagnosticati poi come autistici, poteva essere fatta

anche in base ai filmati presi nella loro prima infanzia. Si sostiene quindi che sintomi molto lievi di autismo siano già presenti molto precocemente e ciò contrasta fortemente con l'ipotesi che il MPR possa causare questa malattia.

- **EVIDENZE CHE L'AUTISMO SI MANIFESTA NELLA VITA INTRAUTERINA.** Insulti tossici o virali durante la vita intrauterina e certi disturbi del sistema nervoso centrale (SNC) sono associati a un aumento dell'incidenza dell'autismo. Per esempio, i bambini esposti al talidomide durante il primo e l'inizio del secondo trimestre di gravidanza hanno mostrato un aumento dell'incidenza dell'autismo (15), che colpiva i bambini con anomalie delle orecchie, ma non di braccia o gambe. Il periodo di rischio per l'autismo in seguito a esposizione a talidomide si deve quindi collocare prima della 24^a settimana, periodo di sviluppo degli arti. In supporto a tali ritrovamenti sono state evidenziate nei bambini autistici anomalie strutturali del tronco cerebrale (16), le quali possono essersi sviluppate solo durante lo sviluppo nell'utero.

Anche i bambini colpiti da rosolia congenita sono a maggior rischio di autismo, al contrario di quelli che contraggono la malattia dopo la nascita (17-23). Infine, malattie genetiche come la sclerosi tuberosa e la sindrome del cromosoma X fragile sono correlate a una maggior incidenza di autismo. Tutte queste informazioni depongono per l'ipotesi che l'autismo sia dovuto ad anomalie del SNC insorte durante la vita intrauterina.

Riassumendo

Studi riguardanti le basi genetiche dell'autismo, il tempo di insorgenza dei sintomi della malattia, la relazione tra autismo e vaccinazione MPR, l'istopatologia del SNC di bambini autistici, talidomide, rosolia congenita, sindrome dell'X fragile, sclerosi tuberosa, concordano tutti con il fatto che l'autismo sia una malattia che insorge precocemente durante lo sviluppo prenatale del SNC.

Nonostante i dati disponibili descritti (riassunti il 5 aprile 2002 nella *newsletter* del *Vaccine Education Center* del *Children's Hospital* di Philadelphia dal Direttore del Centro, *Paul Offit*)

che escludono ogni relazione epidemiologica tra vaccino MPR e autismo il principale fautore di tale correlazione, Wakefield si appresta a svolgere negli USA un giro di conferenze per diffondere la sua idea (aprile 2002) preceduto da un notevole eco mediatico dovuto all'immediato interesse dei mass media. Ormai il sospetto che il vaccino MPR possa essere causa di danni neurologici si è diffuso nell'opinione pubblica, soprattutto in USA e in Gran Bretagna e neppure le autorevoli prese di posizione di riviste quali *Lancet* e *BMJ* sono sufficienti a mitigare il clima di sospetto nei confronti del vaccino (24,25).

La redazione di *Lancet* apre l'editoriale del 23.2.2002 (24) con la seguente presa di posizione:

“Il vaccino contro morbillo, rosolia e pertosse è sicuro?” La risposta, basata sulla totalità delle prove epidemiologiche accumulate finora, è sì con accettabile grado di sicurezza. L'ultima ricerca epidemiologica sull'argomento è stata pubblicata dal *BMJ* (28) e aveva come oggetto di studio sia l'autismo sia l'autismo atipico. Sono stati studiati 278 bambini con autismo e 195 con la forma atipica. Gli autori concludono affermando di non aver trovata nessuna associazione tra vaccino e la forma atipica e di aver raccolto ulteriori prove contro una associazione con la forma classica. Secondo *Lancet* e *BMJ* questa conclusione è valida anche tenendo conto della nuova ricerca di un gruppo di studiosi di Dublino (26) guidati da professor John O'Leary, pubblicata inizialmente in versione on line su *Miscellanea Pathology*.

In questo studio i ricercatori hanno trovato frammenti del genoma del virus del morbillo in 75 su 91 bambini con iperplasia nodulare linfoide dell'ileo, enterocolite e disturbi dello sviluppo e, per contro, soltanto 5 su 70 controlli sono risultati positivi. Ma come viene evidenziato anche da un comunicato stampa di *Molecular Pathology*, oltre che dall'editoriale di *Lancet*, questi risultati non chiamano in causa il vaccino MPR visto che non sono stati presentati dati sulla natura dei ceppi presenti (vaccinali o selvaggi).

Analoghe considerazioni sono valide anche per uno studio del dottor Singh

commentato ad agosto 2002 sul *BMJ* (31).

Wakefield, coautore della prima ricerca allarmante sul vaccino MPR pubblicato su *Lancet* nel 1998 e tuttora fautore del nesso causale tra vaccino e autismo, precisa che anche se nulla si sa sul ceppo associato con i disturbi, sembra che nessuno di questi bambini abbia mai avuto il morbillo, per cui l'unico ceppo a cui sono stati verosimilmente stati esposti, secondo Wakefield, è quello vaccinale. Non dello stesso parere è Smith, senior author della stessa ricerca di Wakefield del 1998. Walker Smith ha deciso di rompere il suo silenzio e sostenere pubblicamente il vaccino. Nella sua lettera a *Lancet* (27) difende il suo punto di vista di uomo di scienza, ma dichiara anche l'estremo disagio che prova per il fatto di essere associato a ricerche che hanno diminuito le coperture vaccinali provocando pesanti ripercussioni sulla salute dei bambini. Sottolinea la sua convinta adesione al vaccino MPR con cui sono stati immunizzati anche tre dei suoi nipotini.

Alla fine del 2002 vengono pubblicati due nuovi studi che evidenziano la mancanza di associazione tra vaccino MPR e autismo. Il primo (29) è lo studio retrospettivo basato sul *linkage* dei dati dell'anagrafe vaccinale con quelli delle dimissioni ospedaliere di 535.544 bambini di età compresa tra 1 e 7 anni che erano stati vaccinati tra novembre del 1982 e giugno 1986 in Finlandia. Per quanto riguarda l'encefalite e la meningite è stato confrontato il numero di eventi occorsi entro un intervallo “a rischio” di tre mesi successivi alla vaccinazione con quello del numero di eventi attesi, ricavato a sua volta dal conteggio degli eventi (encefaliti e meningiti) accaduti nel periodo successivo ai tre mesi dalla vaccinazione. Inoltre, è stato analizzato il numero complessivo di ricoveri per autismo dopo vaccinazione per il periodo considerato. In più sono stati controllati eventuali ricoveri per malattie infiammatorie dell'intestino nei bambini autistici.

Dei 535.544 bambini vaccinati, 199 sono stati ricoverati per encefalite, 161 per meningite asettica e 352 per disturbi autistici. In 9 bambini con encefalite

e 10 con meningite l'inizio della malattia cadeva nei tre mesi dopo la vaccinazione, dimostrando l'assenza di un aumento di ricoveri nel periodo considerato a rischio. Non è risultato nessun aumento dei ricoveri per autismo dopo vaccinazione. Nessuno dei bambini autistici era stato ricoverato per disturbi infiammatori dell'intestino. Non è stata identificata nessuna associazione tra vaccinazione MPR, encefalite, meningite e autismo.

Il secondo (30) è uno studio di coorte retrospettivo su tutti i bambini nati in Danimarca dal 1991 al 1998.

Dei 573.303 bambini nella coorte, 440.665 (82%) erano stati vaccinati. A 316 di questi bambini era stato diagnosticato autismo e ad altri 422 disordini correlati all'autismo.

Dopo le correzioni per potenziali fattori di confondimento, il rischio relativo di autismo nel gruppo dei bambini vaccinati rispetto ai non vaccinati era 0,92 (IC 95% 0,68-1,24); il rischio relativo di altri disordini di tipo autistico era 0,83 (IC 95% 0,65-1,07). Non sono state riscontrate associazioni tra lo sviluppo di disordini autistici e l'età al momento della vaccinazione, la data della vaccinazione e il tempo trascorso dalla vaccinazione.

In conclusione questo studio porta un'ulteriore forte evidenza contro l'ipotesi che la vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia provochi l'autismo.

Nel febbraio 2003 viene pubblicato su *International Pediatrics* (32) un lavoro in cui viene analizzata l'incidenza di disordini neurologici severi nei soggetti vaccinati con MMR e in un gruppo di controllo, vaccinato con DTP a cellula intera (periodo in esame: 1994-2000). Nei due gruppi è stata valutata l'incidenza di danno cerebrale permanente, atassia cerebellare, autismo e ritardo mentale occorsi entro 30 giorni dalla vaccinazione. Fonti dei dati: sistema USA di sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino (VAERS). Sono stati calcolati il rischio relativo e il rischio attribuibile per ciascuna delle patologie indagate. Secondo gli autori, i vaccinati con MMR, rispetto al gruppo di controllo, mostrerebbero un rischio maggiore di sviluppare una delle patologie in questione. In Gran Bretagna,

dove la controversia MMR/autismo dura da tempo, i media hanno subito dato risalto a questa nuova ricerca.

Gli esperti britannici hanno immediatamente confutato i risultati e le conclusioni dello studio (33); le obiezioni principali sono le seguenti:

- il VAERS è soggetto alle limitazioni proprie di ogni sistema di sorveglianza passiva, incluso lo stimolo alla notifica determinato dalla maggiore risonanza mediatica di un determinato evento avverso;

- il punto cruciale è l'età dei soggetti: nello studio si confrontano soggetti che si trovano nel 2° anno di vita (vaccinati con MMR) e soggetti che si trovano prevalentemente nel 1° anno (gruppo di controllo DTP, vaccino somministrato negli USA a 2-4-6 mesi, con richiamo a 15-18 mesi); tale difetto dello studio è sufficiente a spiegare l'apparente eccesso di casi riportati nel gruppo MM;

- inoltre la maggior parte delle patologie indagate esordisce clinicamente nel 2° anno di vita;

- c'è un evidente contrasto tra i risultati di questo studio e quelli dei numerosi studi che hanno indagato il rapporto tra MMR e autismo in modo metodologicamente corretto.

Nella produzione scientifica dei Geier (si tratta di due genetisti, padre e figlio, quest'ultimo presidente di una associazione che tutela i soggetti danneggiati da vaccini) è ricorrente il tema delle reazioni avverse severe da vaccino e viene probabilmente utilizzata la stessa metodologia nell'indagare eventuali link tra vaccini e patologie (valgano, per esempio, i seguenti lavori pubblicati dai due autori: *Neurodevelopmental disorders after thiomerosal-containing vaccines: a brief communication. Exp Biol Med. 2003; 228(6):660-4.*; *Serious neurological conditions following pertussis immunization: an analysis of endotoxin levels, the vaccine adverse events reporting system (VAERS) database and literature review. Pediatr Rehabil 2002;5(3):177-82.*; *Chronic adverse reactions associated with hepatitis B vaccination. Ann Pharmacother 2002;36 (12):1970-1*). Si tratterebbe quindi di un'ulteriore conferma della tendenza di alcuni autori o gruppi di ricerca a mostrare un approccio ripe-

tivo, oltre che metodologicamente discutibile, a determinati temi (vedi come esempio emblematico il caso Wakefield).

Luglio 2003. Kumanan (34) effettua una revisione dei 19 studi epidemiologici e conclude che non si trova nessun studio valido in letteratura che possa suggerire associazioni tra autismo e vaccinazione MPR; tuttavia sono disponibili solo pochi studi finalizzati a escludere legami tra vaccino MPR e forme rare di autismo.

Dato il reale rischio connesso con la non-vaccinazione e il rischio del tutto teorico di varianti di autismo è importante continuare a promuovere la vaccinazione MPR.

1 Novembre 2003. Nel 1998 Simon Murch era uno degli autori di uno studio sull'autismo in cui il vaccino MPR sembrava associato all'insorgenza dell'autismo.

Grazie ai molti studi intrapresi da allora, che hanno smentito qualsiasi associazione tra vaccino e autismo e di fronte al pericolo di epidemie di morbillo in Inghilterra, dovuto al crollo delle coperture vaccinali, Murch si rivolge all'opinione pubblica britannica con un appello in favore alla vaccinazione MPR.

Riportiamo ampi stralci della lettera di Murch indirizzata a *Lancet* del 1 novembre 2003 (35): "Lo studio di Micheal Kidd et al. (Sett. 6, p. 832) sull'encefalite associata a morbillo in bambini portatori di trapianti renali enfatizza il grave rischio che la bassa copertura vaccinale MPR rappresenta per i bambini immunocompromessi.

Calcoli epidemiologici indicano che l'Inghilterra si trova ormai sull'orlo dello scoppio di epidemie di morbillo a causa delle basse coperture vaccinali. Le basse coperture attorno al 61% comportano quasi certamente il ritorno a delle condizioni di endemicità. Inoltre, la tendenza all'eliminazione della sindrome della rosolia congenita si invertirà sicuramente.

Vi scrivo in quanto sono uno degli autori di un *early report* per il *Lancet* e come gastroenterologo pediatrico che si occupa di bambini autistici. Benché ulteriori studi hanno confermato l'as-

sociazione delle condizioni gastroenterostinali all'autismo specificate nel *report*, ciò non vale assolutamente per l'associazione con il vaccino MPR; sono stati condotti tanti studi epidemiologici, nessuno dei quali ha fatto emergere relazioni causali. Nessun altro vaccino è stato studiato più approfonditamente e le prove scientifiche per la sua sicurezza sono esaurienti. Di conseguenza la reazione di tutti i pediatri coinvolti nel *report* era di appoggiare la vaccinazione MPR senza riserve, ma questa decisione non ha trovato la dovuta eco nei mass-media.

È molto frustrante che nei mass media gli studi che evidenziano delle alterazioni intestinali in bambini autistici vengono presi come conferme del ruolo causale del vaccino MPR. Questo è semplicemente falso. I miei colleghi ed io abbiamo visto alterazioni analoghe in bambini senza regressioni, in bambini non vaccinati e in bambini in cui i primi sintomi dell'autismo precedevano chiaramente la somministrazione del vaccino MPR. Alcuni geni coinvolti nell'autismo vengono espressi nell'intestino e nel sistema immunitario e può darsi che alterazioni minime di questi sistemi rappresentino una parte misconosciuta degli *autistic spectrum disorders*. Questo è un argomento interessante, ma dovrebbe essere tenuto chiaramente separato dalla questione del vaccino MPR.

Vaccinare i propri figli contro MPR dovrebbe essere una decisione facile e tranquilla, ma è diventato un problema per molti genitori. In parte questa situazione riflette la sfiducia generale nelle affermazioni della pubblica amministrazione ed è stata sostenuta e rafforzata dall'atteggiamento dei mass media, ma trova il suo fondamento nella falsa convinzione che ci si trovi in una condizione di incertezza scientifica. Esistono ormai prove inequivocabili che la vaccinazione MPR non costituisca nessun fattore di rischio per l'autismo. Questa affermazione non è frutto di una congiura medica e neppure un'opinione fantastica, ma si basa su una quantità di studi scientifici senza precedenti a livello mondiale. In base a qualsiasi ragionamento sui rischi/benefici risulta un errore irrazionale e potenzialmente pericoloso prepararsi per

portare con sé il proprio bambino in macchina o in aereo, ma non proteggerlo con il vaccino MPR”.

22 febbraio 2004 - Un'inchiesta del *Sunday Times* che sollevava dubbi sulla ricerca dal punto di vista etico fa emergere il conflitto di interesse di Wakefield che aveva omesso di rivelare che stava conducendo anche un'altra indagine. La seconda indagine era stata commissionata da alcuni avvocati che intendevano intentare una causa legale sui danni da vaccino. In una dichiarazione Wakefield disse che aveva condotto due studi separati: lo studio per *Lancet* era un'indagine clinica, mentre lo studio finanziato dal comitato per il soccorso legale (tendente a dimostrare se il virus del morbillo era presente nel tessuto intestinale dei bambini) era stato disegnato per analizzare il problema delle cause. Wakefield ammise inoltre che per lo meno quattro bambini, forse cinque, partecipavano a entrambi gli studi (36).

28 febbraio 2004 - Il redattore capo di *Lancet* dichiara che non avrebbe pubblicato l'articolo se avesse saputo che Wakefield aveva un contratto (81.800 euro) per condurre un test su dieci bambini per conto di un gruppo di avvocati che intendevano condurre azioni legali contro le ditte produttrici di vaccini (36).

28 febbraio 2004 - Il professor Liam Donaldson, capo degli ufficiali medici dell'Inghilterra, dichiara alla radio della BBC che la ricerca di Wakefield ha provocato una perdita di fiducia in un vaccino che aveva salvato le vite di milioni di bambini. Aggiunge inoltre "...abbiamo sempre pensato che lo studio di Wakefield era povero dal punto di vista scientifico e non eravamo i soli a pensarlo. Lo studio è stato criticato da singoli esperti ed équipe mediche di tutto il mondo” (36).

Marzo 2004 - *Lancet* ha pubblicato la smentita delle interpretazioni dello studio di Wakefield et al. del febbraio 1998, che ha suscitato molte preoccupazioni per l'ipotesi di un'associazione tra vaccino MPR e autismo (37). Ora 10 dei 12 autori (all'appello manca solo

Wakefield e un altro autore) hanno firmato una dichiarazione in cui ritirano le conclusioni del loro lavoro del 1998. “Vorremmo fare chiarezza sul fatto che nello studio non è stata determinata nessuna associazione causale tra il vaccino MPR e l'autismo, per la mancanza di dati. Tuttavia la possibilità di una tale associazione è stata sollevata. Gli eventi successivi alla pubblicazione del lavoro hanno provocato importanti conseguenze sulla salute pubblica. Pertanto siamo dell'opinione che ora sia venuto il momento di ritirare collettivamente e in modo formale le interpretazioni dei risultati dello studio”.

Bibliografia

1. Wakefield AJ et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children *Lancet* 1998;351:637-41.
2. Uhlmann V et al. Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Mol Pathology* 2002; 55:84-90.
3. Taylor B et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999;353:2026-9.
4. Dales L et al. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA* 2001;285:1183-5.
5. Kaye JA et al. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 2001;322:460-3.
6. Taylor B et al. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002;324:393-6.
7. Bailey A et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995;25:63-77.
8. Folstein S et al. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 1977;18:297-321.
9. Adrien J et al. Blind ratings of early symptoms of autism based upon family home movies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:617-26.
10. Adrien J et al. Early symptoms in autism from family home movies: evaluation and comparison between 1st and 2nd year of life using IBSE scale. *Acta Paedopsychiatrica* 1992;55:71-5.
11. Adrien J et al. Autism and family home

movies: preliminary findings. *J Autism Devel Disorders* 1991;21:43-9.

12. Osterling J et al. Early recognition of children with autism: a study of first birthday home videotapes. *J Autism Devel Disorders* 1994;24:247-57.

13. Mars AE et al. Symptoms of pervasive developmental disorders as observed in pre-diagnostic home videos of infants and toddlers. *J Pediatr* 1998;132:500-4.

14. Teitelbaum P et al. Movement analysis in infancy may be useful for the early diagnosis of autism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13982-7.

15. Stromland K et al. Autism in thalidomide embryopathy: a population study. *Devel Med Child Neurol* 1994;36:351-6.

16. Rodier P et al. Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J Comp Neurol* 1996 ;370:247-61.

17. Feldman RB, Lajoie R, Mendelson J, Pinsky L. Congenital rubella and language disorders. *Lancet* 1971;2:978.

18. Feldman RB, Pinsky L, Mendelson J, Lajoie R. Can language disorder not due to peripheral deafness be an isolated expression of prenatal rubella? *Pediatrics* 1973; 52:296-9.

19. Swisher CN, Swisher L. Congenital rubella and autistic behavior. *N Engl J Med* 1975;293:198.

20. Lubinsky M. Behavioral consequences of congenital rubella. *J Pediatr* 1979;94:678-9.

21. Deykin EY, MacMahon B. Viral exposure and autism. *Am J Epidemiol* 1979; 109:628-38.

22. Chess S, Fernandez P, Korn S. Behavioral consequences of congenital rubella. *J Pediatr* 1978;93:699-703.

23. Chess S. Autism in children with congenital rubella. *J Autism Child Schizo* 1971; 1:33-47.

24. Time to look beyond MMR in autism research, editorial. *Lancet* 2002;359:9307.

25. Eaton L. New research on autism and measles "proves nothing". *BMJ* 2002;324 (7333):315.

26. Uhlman V et al. Potential viral pathogenetic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Mol Pathology on-line* (accessed 28.2.2002).

27. Smith JW. Autism, bowel inflammation, and measles. *Lancet* 2002;359:9307.

28. Taylor B. MMR vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002;324:393-6.

29. Makela A et al. Neurologic disorders after Measles-Mumps-Rubella Vaccination. *Pediatrics* 2002;110(5):957-63.

30. Kreesten MM et al. A population-based study of Measles, Mumps, and Rubella vaccination and autism. *New England J Medicine* 2002;347:1477-82.

31. Owen Dyer. Experts question latest MMR research. *BMJ* 2002;325:354.

32. Geier MR, Geier DDR. Pediatric MMR Vaccination Safety 203. *International Pediatrics/Vol. 18/No. 2/2003*. Experts find new study by Geier & Geier on MMR and autism to be seriously flawed. *National Health Service MMR news*, 21.5.2003.

33. Kumanan W et al. Association of Autistic Spectrum Disorder and the Measles, Mumps, and Rubella Vaccine A Systematic Review of Current Epidemiological Evidence. *Arch Pediatrics Adolescent Medicine* 2003;157: 628-34.

34. Murch S. Separating inflammation from speculation in autism. *Lancet* 2003;362 (9394):1498-9.

35. Dyer C. Pressure mounts for inquiry into MMR furore. *BMJ* 2004;328:485.

36. Murch SH, Anthon AY, Casson DH, Malik M, Berelowitz M et al. Retraction of an interpretation. *Lancet* 2004;363(9411):750.

Vaccinazioni e diabete

Lo sviluppo di diabete di tipo I o diabete insulino dipendente (IDD) sembra favorito, in individui geneticamente predisposti, da alcuni fattori ambientali di tipo infettivo e, secondo alcune ipotesi, da immunizzazioni mediante vaccini; l'azione inducente (o slatentizzante) la patologia potrebbe in tal caso essere esplicita direttamente sulle cellule B del pancreas o attraverso meccanismi autoimmuni.

Nel corso degli anni '90 sono stati pubblicati molti studi per verificare il coinvolgimento dei vaccini nell'insorgenza di diabete, inizialmente su popolazioni abbastanza limitate e con risultati iniziali contrastanti: secondo alcuni autori (1-5) alcuni vaccini e/o alcune schedule vaccinali potrebbero avere un effetto scatenante nei confronti della patologia; in altri casi si evidenzia, al contrario, un effetto "protettivo" nei confronti dell'IDD da parte del vaccino anti-morbillo (1) o del vaccino antiperitossie (6) o antitubercolare (7); altri

studi non confermano che il vaccino possa diminuire il rischio (2,8). Anche gli studi sviluppati su modelli animali non sono in grado di fornire risposte significative.

Tuttavia, negli ultimi cinque anni sono stati pubblicati studi epidemiologici in cui sono stati studiati per lunghi periodi di tempo soggetti vaccinati e non vaccinati per stabilire se l'incidenza di diabete fosse maggiore nei gruppi vaccinati con i seguenti risultati, pubblicati su riviste di notevole prestigio: uno studio pubblicato su *BMJ* nel 1999 (9) riporta i risultati di un confronto fra incidenza e rischio relativo per diabete di tipo I in tre gruppi di bambini finlandesi nati prima e dopo l'introduzione del vaccino anti *Haemophilus influenzae b* (Hib); il gruppo dei nati prima del 1985 (e non vaccinata per Hib) e i due gruppi di bambini nati dal 1985 al 1987 e vaccinati con due differenti schedule vaccinali sono stati seguiti per dieci anni. Non è stata evidenziata differenza significativa di rischio tra vaccinati e non vaccinati, né tra le due differenti schedule vaccinali (a 3, 4, 6 mesi con un richiamo a 14-18 mesi oppure singola dose a 24 mesi) circa la probabilità di sviluppare IDD. Nello stesso periodo, altri due studi epidemiologici negavano l'associazione vaccini e diabete (10,11).

Anche i CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) statunitensi riassumono in un documento pubblicato nel marzo del 2000 (Health Topics) che non c'è evidenza che i vaccini causino lo sviluppo del diabete o ne aumentino il rischio e che il riesame degli studi scientifici disponibili non hanno dimostrato questa relazione (disponibile in rete all'indirizzo: <http://www.cdc.gov/nip/vacsafe/concerns/Diabetes/default.htm>).

Un ulteriore conferma dell'assenza di correlazione tra vaccino anti-Hib e anti-HBV e diabete è stata presentata alla 40° *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (Toronto 2000) sulla base di uno studio retrospettivo sui registri di pazienti affetti da diabete di tipo I: anche l'epoca della somministrazione della prima dose di vaccino non ha evidenziato correlazione con l'insorgere della patologia.

Diversi studi successivi (12-14) hanno confermato l'azione scatenante delle infezioni nel determinare l'insorgenza della malattia nei soggetti diabetici, in cui l'esordio della malattia si correla con un elevato numero di infezioni nella storia clinica di questi pazienti: tuttavia, anche in questo caso, non è stata rilevata alcuna correlazione con le vaccinazioni o è stato evidenziato un effetto protettivo.

Un altro importante studio (15) ha escluso che esista associazione causale tra i vaccini contro pertosse, morbillo, rosolia, parotite, Hib, e HBV e l'insorgenza di diabete, confrontando soggetti diabetici e soggetti sani, rispettivamente vaccinati e non vaccinati; infine, uno studio svolto su 681 pazienti diabetici in Danimarca, pubblicato su *New England Journal of Medicine* (16) ha analizzato il ruolo dei vaccini (contro Hib, difterite, tetano, pertosse, poliomielite-Salk, poliomielite-Sabin, morbillo, parotite, rosolia) nell'insorgenza di diabete escludendo ogni associazione causale tra vaccini e diabete di tipo I, anche se si valutano i diversi gruppi studiati a distanza di due-quattro anni dalle vaccinazioni. Un lavoro recente di revisione di dati epidemiologici (17), aveva ipotizzato la comparsa di nuovi casi di diabete a distanza di due-quattro anni dopo vaccinazione con diversi vaccini ed era stato fortemente criticato per l'approccio metodologico; per dovere di cronaca ai due autori (Classen JB e Classen DC) sono state mosse critiche metodologiche per i loro studi sull'argomento, non solo per questo ma anche per i precedenti lavori citati che, come descritto, hanno avuto il pregio di stimolare studi rigorosi sull'argomento ma non hanno retto alle successive evidenze. Il lavoro di Anders è stato commentato, nel medesimo numero della rivista (18), come (si spera) l'ultimo lavoro necessario per escludere l'associazione tra vaccini e diabete, con l'invito alla comunità scientifica a rivolgere l'interesse su altri aspetti del diabete (...*this study will, one hopes, be the last one that is necessary to disprove an association between immunization and diabetes. The scientific community should now move on to the most important tasks: identifying*

the genetic, immunologic and environmental phenomena that are actually responsible for the development of diabetes and finding the means to prevent and treat this chronic disorder. Lynne L. Levitsky Pediatric Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston).

Bibliografia

1. Blom L et al. The Swedish childhood diabetes study: vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* 1991;34:176-81.
2. Hyoty H et al. Decline of mumps antibodies in type I (Insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of type I diabetes after introduction of the mumps-measles-rubella vaccine in Finland. *Diabetologia* 1993;36:1303-8
3. Classen JB et al. Vaccines modulates IDDM. *Diabetologia* 1996 ;39:500-2.
4. Classen DC et al. The timing of pediatric immunization and the risk of insulin-dependent diabetes mellitus. *Infect Dis Clin Prat* 1997;6:449-54.
5. Classen JB et al. Public should be told that vaccines may have long term adverse effect. *BMJ* 1998;318:193.
6. Heijbel H et al. Cumulative incidence of childhood-onset IDDM is unaffected by pertussis immunization. *Diabetes Care* 1997;20:173-5.
7. Dahlquist G et al. The cumulative incidence of childhood diabetes mellitus in Sweden unaffected by BCG-vaccination. *Diabetologia* 1995;38:873-4.
8. Parent ME et al. Bacille Calmette-Guerin vaccination and incidence of IDDM in Montreal. *Canada Diabetes Care* 1997; 20:767-72.
9. Karvonen M et al. Association between type I diabetes and Haemophilus Influenzae type b vaccination: Birth cohort study. *BMJ* 1999;318:1169-72.
10. Graves P, Barriga KJ, Norris JM et al. Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Care* 1999;10:1694-7.
11. Jefferson T, Demicheli V. No evidence that vaccines cause insulin dependent diabetes mellitus. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:674-5.
12. EURODIAB substudy 2 study group. Infections and vaccinations as risk factors for childhood type I (Insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-con-

trol investigation. *EURODIAB substudy 2 study group. Diabetologia* 2000;43:47-53.

13. Sipetic S. et al. The belgrade childhood diabetes study: association of infections and vaccinations on diabetes in childhood. *Ann Epidemiol* 2003;13:645-51.
14. Altobelli et al. Infections and risk of type I diabetes in childhood: a population based case-control study. *Eur J Epidemiol* 2003;18:425-30.
15. De Stefano F. Childhood vaccinations, vaccination timing and risk of type I diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001;108:E112.
16. Anders H et al. Childhood vaccination and type I diabetes. *New England J Medicine* 2004;350:1398-404.
17. Classen JB et al. Clustering of cases of type I diabetes mellitus occurring 2-4 years after vaccination is consistent with clustering after infections and progression to type I diabetes mellitus in autoantibody positive individuals. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2003;16:495-508.
18. Levitsky LL. Childhood immunization and chronic illness. *New England J Medicine* 2004;350:1380-2.

Vaccinazione anti-epatite B e sclerosi multipla

Il vaccino anti-epatite B è disponibile sino dal 1982 e più di un miliardo di persone in tutto il mondo ha da allora ricevuto il vaccino. A partire dalla fine degli anni '80 è stato utilizzato un vaccino ottenuto con tecniche di biologia molecolare che ha permesso di migliorare ulteriormente la sicurezza di un vaccino che già in precedenza era considerato tra i più sicuri. La vaccinazione contro l'epatite B è in grado di prevenire l'infezione in oltre il 95% dei vaccinati e, soprattutto, lo stato di portatore cronico e la conseguente evoluzione in epatocarcinoma.

Più di 100 Paesi hanno inserito la vaccinazione anti-epatite B nei loro programmi di vaccinazione per i bambini e molti l'hanno introdotta tra le vaccinazioni raccomandate per gli adulti a rischio.

In anni recenti alcuni neurologi francesi hanno riferito di aver diagnosticato l'insorgenza di sclerosi multipla nei giorni, settimane o mesi successivi alla vaccinazione anti-epatite B. La diffusione attraverso i mass media di queste

segnalazioni preliminari ha portato, senza che fosse provata la relazione causa-effetto tra i due eventi, a diffondere il concetto che tale vaccinazione fosse in grado di scatenare, almeno in soggetti predisposti, l'insorgenza di patologie autoimmuni quali la sindrome di Guillain-Barre, la mielite trasversa, la neurite ottica, la sclerosi multipla e altre patologie demielinizzanti del SNC. Questo ha determinato, in Francia, una notevole riduzione della *compliance* nei confronti della vaccinazione e la sospensione provvisoria delle campagne di vaccinazione collettiva nelle scuole secondarie. Si è posta la necessità di fare chiarezza su quello che era diventato un dibattito socio-politico.

Le segnalazioni di una relazione temporale tra vaccinazione anti-epatite B e comparsa di malattie demielinizzanti del SNC sono rare ma presenti in letteratura: negli USA sono state riportate segnalazioni per mielite trasversa, neurite ottica e sindrome di Guillain-Barrè (1-3); anche in Italia vi sono rare segnalazioni (nel periodo 1991-95 vengono riportate associazioni temporali tra vaccinazione e sindrome di Guillain-Barrè - 2 casi -, diverse neuriti periferiche, una paralisi del facciale, un caso di sindrome di Miller) e in uno studio più recente (4) vengono descritti 5 casi di interessamento neurologico a seguito di 4.500.000 dosi somministrate.

In tutti questi casi non è possibile dimostrare che il vaccino sia stata la causa dell'insorgenza del quadro neurologico e per verificare l'effettiva presenza di un rapporto causa-effetto sono stati progettati e svolti una serie di studi epidemiologici con i seguenti risultati:

- Alcuni studi francesi hanno riportato un lieve aumento di rischio per malattie neurologiche che, seppur non significativo dal punto di vista statistico, sembravano indicare un debole collegamento tra vaccino e malattie demielinizzanti; tuttavia, questi dati sono stati criticati per il non corretto approccio statistico e, soprattutto, non sono stati confermati da successive valutazioni: infatti, studi condotti in molti altri Paesi non hanno confermato aumenti significativi delle malattie autoimmuni a seguito di questa e di altre vaccinazioni e an-

che uno studio francese, successivo e stratificato per età, ha dimostrato che la distribuzione dei casi diagnosticati di sclerosi multipla per età e sesso nei soggetti vaccinati presenta un andamento del tutto analogo a quello riscontrato nella popolazione non vaccinata.

- Due gruppi internazionali di esperti (5,6) hanno concluso, dopo aver revisionato tutta la letteratura disponibile, che i dati disponibili non dimostrano l'esistenza di una relazione causale tra la vaccinazione anti-epatite B e l'insorgenza di sclerosi multipla e che la politica vaccinale dovrebbe proseguire in tutto il mondo.
- A dispetto di queste indicazioni, nell'ottobre 1998 il Ministero della Sanità francese ha deciso di sospendere il programma di vaccinazione nelle scuole secondarie lasciando invariate le raccomandazioni a vaccinare i nuovi nati, gli adulti a rischio e gli operatori sanitari. L'OMS ha commentato negativamente la decisione del governo francese in mancanza di evidenze scientifiche che stabiliscano un nesso causale tra vaccinazione e malattie demielinizzanti.
- La commissione italiana sulle vaccinazioni ha condiviso il parere espresso dall'OMS e dall'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMA) ed ha, quindi, elaborato un documento (7) contenente un'approfondita analisi sul presunto legame vaccino-malattie demielinizzanti esprimendo così la propria posizione (Circ. Min. 1/09/1999): "In assenza di una qualunque dimostrazione del possibile rischio (nessun caso di sclerosi multipla è stato segnalato tra i neonati) non vi sono elementi per modificare l'attuale strategia vaccinale per epatite B nei nuovi nati; per quanto riguarda gli adolescenti, non si ritiene che vi siano elementi sufficienti per modificare il giudizio sul profilo beneficio-rischio della vaccinazione e, di conseguenza, non si ritiene che l'attuale strategia vaccinale vada modificata. Inoltre, sulla base delle evidenze disponibili, non è possibile individuare alcuna sottopopolazione di dodicenni per la quale la vaccinazione sarebbe controindicata a causa di uno specifico incremento

del rischio di sclerosi multipla. Per quanto riguarda gli adulti, una possibile cautela consiste nel raccomandare la vaccinazione solo per le persone a maggior rischio, pur in assenza di dati oggettivi che dimostrino un ruolo causale del vaccino nell'aumentare il rischio di malattie demielinizzanti".

Nel 2001 sono, infine, stati pubblicati due studi che dimostrano non solo l'assoluta mancanza di relazione causale tra somministrazione del vaccino anti-epatite B e lo sviluppo di sclerosi multipla ma anche l'inconsistenza dell'ipotesi che la somministrazione del vaccino (e anche di altri, quali anti-tetano e anti-influenza) possa esacerbare il decorso clinico della patologia (cioè la sclerosi multipla) nei pazienti in cui essa sia stata precedentemente diagnosticata.

Uno studio caso-controllo (8) condotto negli Stati Uniti su due grossi gruppi (coorti) di infermiere seguite per molti anni (dal 1976 al 1989), in cui oltre l'80% delle quali aveva ricevuto tre dosi di vaccino anti-epatite B evidenzia una totale assenza di associazione tra il rischio di sviluppare sclerosi multipla e vaccinazione anti-epatite B, indipendentemente dal numero di dosi di vaccino ricevute. Questi dati, peraltro, confermano le osservazioni circa la mancanza di aumento del numero di casi di sclerosi multipla dopo l'introduzione del vaccino anti-epatite B in un gruppo di oltre 260.000 adolescenti canadesi tra il 1992 e il 1998 (9).

Un altro studio (10) è stato condotto su pazienti affetti da sclerosi multipla che hanno avuto una ricaduta di malattia fra il 1993 e il 1997. Una parte di essi era stata vaccinata per epatite B nei mesi precedenti la ricaduta. Anche in questo caso dai risultati dello studio si evidenzia come questo (così come altri vaccini comunemente utilizzati, quali anti-tetanica e anti-influenzale) non sembrano aumentare a breve termine il rischio di ricaduta nei pazienti affetti da sclerosi multipla. Tali risultati sono stati confermati sia dalla clinica (cioè valutando la sintomatologia) sia dai risultati di laboratorio (mediante risonanza magnetica) che confermano l'assenza di aumenti dell'attività della pa-

tologia dopo somministrazione di vaccino anti-influenzale e antitubercolare. Le conclusioni derivanti da tutti gli studi più recenti risultano quindi concordi nell'escludere ogni rapporto causa-effetto tra vaccini e sclerosi multipla, in contrasto con i primi studi francesi che, seppure non confermati e di scarso valore statistico, hanno avuto il pregio di sollevare delle domande importanti a cui gli studi successivi sono stati in grado di rispondere in modo esaustivo.

Bibliografia

1. Shaw FE et al. Post-marketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am J Epidemiol* 1998;127:337-52.
2. Herroelen L et al. Central nervous system demyelination after immunization with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1991;338:1174-5.
3. Trevisani F et al. Transverse myelitis following hepatitis B vaccination (letter). *J Hepatology* 1993;19:317-8.
4. Grotto I et al. Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccine—a review. *Vaccine* 1998;16:329-34.
5. OMS. Conclusion from the technical consultation on safety of hepatitis B vaccines. Geneva 28-30/09/1998 - 15th Meeting of European Advisory Group of EPI.
6. EPI. Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis. *Weekly Epidemiological Record* 1997;72:149-56.
7. Circolare 3174 del Ministero della Sanità Dipartimento di Prevenzione del 1/09/1999.
8. Ascherio A et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *New England J Medicine* 2001;344:327-32.
9. Sadovnick AD et al. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 355: 549-50.
10. Confavreux C et al. Vaccination and the risk of relapse in multiple sclerosis. *New England J Medicine* 2001;344:319-26.

Vaccini e thiomerosal

A partire dagli anni '90 l'attenzione di molti studiosi si è rivolta alla potenziale tossicità per il SNC dei composti del mercurio, presenti soprattutto nel pesce per uso alimentare, nell'amalgama dentale e, sotto forma di thiomerosal,

in alcuni vaccini con funzione di conservante.

Alcuni studiosi hanno ipotizzato che l'incremento dei casi di autismo (che si è verificato in alcuni paesi ma che ha assunto particolare evidenza negli Stati Uniti, dove si è passati da una prevalenza di 1 caso ogni 2.500 bambini alla metà degli anni '80 a 1 caso ogni 300 bambini alla metà degli anni '90) fosse da imputare all'utilizzo dei vaccini MPR e/o all'azione tossica del thiomerosal contenuto in passato soprattutto nei vaccini inattivati. Il thiomerosal è un composto organico del mercurio dotato di attività antimicrobica (antibatterica e antifungina) la cui azione deriva dall'etilmercurio, composto che si forma per idrolisi spontanea o enzimatica del thiomerosal. Nel corpo umano il thiomerosal viene convertito principalmente in etilmercurio ed è proprio la potenziale tossicità dell'etilmercurio a venir presa in considerazione. Il thiomerosal viene utilizzato come conservante in alcuni vaccini e in molti prodotti farmaceutici fin dagli anni '30. Fino al 1999 era contenuto in oltre 30 vaccini utilizzati negli Stati Uniti, compresi molti vaccini utilizzati nelle schedule vaccinali dei neonati. Un rapporto della FDA (*Food and Drug Administration*) segnalò che utilizzando le schedule vaccinali previste i neonati potevano venire esposti a dosi cumulative di etilmercurio che superavano le dosi massime raccomandate per l'ingestione di metilmercurio, un altro composto organico del mercurio (1). Sebbene la permanenza nell'organismo e la tossicità del metilmercurio fossero ampiamente superiori a quelle riscontrate per l'etilmercurio, l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) e la *US Public Health Service* (PHS) pubblicarono un documento (2) in cui si raccomandava, a scopo precauzionale, l'eliminazione del thiomerosal dai vaccini. Nella pubblicazione viene chiaramente espresso il parere che non esistono dati scientifici o evidenze di alcun danno causato dalla esposizione ai composti del mercurio derivata dall'assunzione di vaccini secondo i calendari vaccinali di routine e che i vaccinati non debbono essere indagati con esami di laboratorio per determinare l'esposizione al mercurio. Si

sottolinea, inoltre, che il rischio di non essere vaccinati è assai maggiore di quello, del tutto teorico, di una tossicità neurologica dovuta all'accumulo di composti del mercurio nei primi 6 mesi di vita. Da allora sono stati prodotti vaccini privi di thiomerosal contro quasi tutti i patogeni, con alcune eccezioni quali i vaccini antinfluenzali: pertanto oggi le schedule vaccinali per l'infanzia prevedono l'utilizzo di vaccini privi di thiomerosal. Va inoltre sottolineato che in Italia il calendario vaccinale includeva al tempo un numero di somministrazioni di vaccino inferiori a quelle previste negli Stati Uniti e di conseguenza la dose cumulativa di thiomerosal risultava minore. I limiti di esposizione per il metilmercurio stimati dall'OMS (3), estrapolabili all'etilmercurio (200-230 mg/anno per la quantità totale, 120-130 mg/anno per la quantità somministrabile con i vaccini) sono risultati sicuri e risultano superiori a quelli somministrati utilizzando le schedule vaccinali allora consigliate. Da allora sono stati progettati e realizzati un grande numero di studi rivolti alla dimostrazione o meno di una associazione causa-effetto tra vaccini contenenti thiomerosal e tossicità neurologica (compresi autismo e disturbi pervasivi della personalità): la grande maggioranza degli studi pubblicati (4-10) riportano evidenze della assenza di associazione causale tra thiomerosal e autismo, utilizzando metodi di analisi differenti ed esaminando popolazioni diverse (svedese, danese, statunitense, inglese).

Alcuni studi riportano, esclusivamente per gli Stati Uniti, dati a favore di una associazione causale (11-18): tuttavia si tratta o di dati mai pubblicati (18) o di studi di soli due autori (Geier and Geier) fortemente criticati da tutta la comunità scientifica in quanto gravati da importanti difetti metodologici, le cui elaborazioni statistiche non sono trasparenti e che non risultano pubblicati su riviste significative. È degno di nota che dei due autori (che sono padre e figlio) uno risulta presidente e co-fondatore di una società che si occupa da anni di assistere legalmente i genitori di bambini che intentano cause per presunti danni vaccinali. In effetti nel corso degli ultimi

due-tre anni è in corso un violento dibattito pubblico negli Stati Uniti in cui i movimenti antivaccinatori sostengono che le istituzioni nascondano l'associazione tra thiomerosal, MPR e autismo ed hanno i due Geier tra i più convinti sostenitori: rimane, tuttavia, difficile spiegare come tale associazione non sia mai stata confermata da tutti gli studi seri, controllati e pubblicati su riviste prestigiose, sia su casistica statunitense sia di altri paesi, anche quelli pubblicati da studiosi per cui non è possibile ipotizzare alcuna connivenza né con le istituzioni statunitensi né con le aziende che producono vaccini.

Le conclusioni riportate da diverse revisioni di tutta la letteratura disponibili sull'argomento sono concordi nel sostenere che le evidenze disponibili sono a favore dell'assenza di un rapporto causa-effetto tra thiomerosal e autismo: in particolare negli ultimi tre anni si è ripetutamente occupata di revisione la letteratura disponibile l'*Institute of Medicine of the National Academy of Science* statunitense che ha pubblicato un imponente lavoro di revisione sull'argomento nel 2004: in questo lavoro (20) in cui si analizzano, in oltre 200 pagine, tutte le pubblicazioni a oggi disponibili sull'argomento gli autori concludono che "...le evidenze inducono a rifiutare che esista una associazione causale tra i vaccini contenenti thiomerosal e autismo". È degno di nota che nel precedente *report* (19) del 2001 la commissione concludeva che "...le evidenze erano inadeguate per poter accettare o rifiutare una relazione causale tra esposizione al thiomerosal, presente nei vaccini, autismo ed altri disturbi neurologici, in quanto non erano ancora disponibili

li studi epidemiologici sufficienti...”, studi che sono invece oggi disponibili, almeno per l'autismo.

Bibliografia

1. Ball LK et al. An assessment of thiomerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics* 107;1:1147-54.
2. Centers for Disease Control. Thiomerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service MMWR 1999;48:563-5.
3. WHO. Thiomerosal as a vaccine preservative. *Weekly Epidemiological Record* 2000; 2:12-6.
4. Hviid A et al. Association between thiomerosal-containing vaccine and autism. *JAMA* 2003;290:1763-6.
5. Miller E. Presentation to the Immunization Safety Review Committee. Thiomerosal and developmental problems including autism. Washington DC, 2004.
6. Verstraeten T et al. Safety of thiomerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2004; 112:1039-48.
7. Madsen KM et al. Thiomerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 2003;112:604-6.
8. Stehr-Green P et al. Autism and thiomerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Medicine* 2003;25:101-6.
9. Heron J et al. Thiomerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004;114:577-83.
10. Andrews N et al. Thiomerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004;114:584-91.
11. Geier and Geier. An assessment of the

impact of thiomerosal on childhood neurodevelopmental disorders. *Periatr Rehabil* 2003;6:97-102.

12. Geier and Geier. Neurodevelopmental disorders after thiomerosal-containing vaccines: a brief communication. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228:660-4.
13. Geier and Geier. Pediatric MMR vaccination safety. *International Pediatrics* 2003; 18:203-8.
14. Geier and Geier. Thiomerosal in childhood vaccines, neurodevelopmental disorders and heart disease in the United States. *J Amer Phys Sur* 2003;8:6-11.
15. Geier and Geier. A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thiomerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. *Med Sci Monit* 2004;10:P133-9.
16. Geier and Geier. Presentation to the Immunization Safety Review Committee. From epidemiology, clinical medicine, molecular biology and atoms to politics: a review of the relationship between thiomerosal and autism. Washington DC.
17. Geier and Geier. Submission to the Immunization Safety Review Committee. From epidemiology, clinical medicine, molecular biology and atoms to politics: a review of the relationship between thiomerosal and autism.
18. Blaxill M. Presentation to Immunization Safety Review Committee. Rising incidence of autism: association with thiomerosal. Washington DC, 2001.
19. Institute of Medicine (a). Immunization safety review: thiomerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders. Washington, DC: National Academies Press, 2001.
20. Institute of Medicine (b). Immunization safety review: vaccines and autism. Washington, DC: National Academies Press, 2004.