

Rischio Reale e Possibili Eventi da Vaccinazione

Andrea De Maria
Università di Genova

Elenco sintetico dei vaccini disponibili attualmente

• Tetano tossoide (adsorb)	1949	• Meningococco gruppo A+C	1975
• Difterite tossoide	1927	• Rabbia (umano diploide)	1980
• Pneumococco 23-valente	1983	• Tifo (orale)	1990
• Pneumococco 7-valente conj	2002	• Febbre gialla	1953
• Poio trivalente (Sabin)	1963	• Antrace	1970
• Epatite A	1995	• BCG	1950
• Morbillo	1963	• Encefalite giapponese	1993
• Parotite	1967	• Malattia di Lyme	1998
• Rosolia	1969	• Peste	1911
• Morbillo	1963	• Tifo (parenterale)	1917
• Parotite	1967	• Varicella	1995
• Rosolia	1969	• Rotavirus	1998
• Difterite TetanoPertos	1949	• Colera	1917
• DiTe acellulare Pertos	1991	• <i>Vaiolo</i>	<i>1903</i>
• Haemophilus infl Bconiugato	1987		
• Epatite B ricombinante	1987		
• DTaP+HiB	1996		
• Epatite B + HiB	1996		
• Influenza	1945		
• Morbillo +Rosolia+ parotite	1971		

Elenco sintetico dei vaccini disponibili attualmente

• Tetano tossoide (adsorb)	1949	• Meningococco gruppo A+C	1975
• Difterite tossoide	1927	• Epatite A	1995
• Pneumococco 23-valente	1983	• Rabbia (umano diploide)	1980
• Pneumococco 7-valente conj	2002	• Tifo (orale)	1990
• Poio trivalente (Sabin)	1963	• Febbre gialla	1953
• Morbillo	1963	• Antrace	1970
• Parotite	1967	• BCG	1950
• Rosolia	1969	• Encefalite giapponese	1993
• Morbillo	1963	• Malattia di Lyme	1998
• Parotite	1967	• Peste	1911
• Rosolia	1969	• Tifo (parenterale)	1917
• Difterite TetanoPertos	1949	• Varicella	1995
• DiTe acellulare Pertos	1991	• Rotavirus	1998
• Haemophilus infl Bconiugato	1987	• Colera	1917
• Epatite B ricombinante	1987	• <i>Vaiolo</i>	<i>1903</i>
• DTaP+HiB	1996		
• Epatite B + HiB	1996		
• Influenza	1945		
• Morbillo +Rosolia+ parotite	1971\		

Grave malattia

Esiti dopo la malattia

Insufficienza cardiaca, ritardo mentale, sordità

Morte

(meningite, polmonite, setticemia, peritonite.)

Diarrea

Allergia, Prurito

Insufficienza epatica

Insufficienza renale

Shock anafilattico

ANTIBIOTICO

Infezione

Evento avverso

Da intervento medico



Grave malattia

Esiti dopo la malattia

Paralisi, ritardo mentale
(polio, morbillo, difterite, ecc)

Morte

(meningite, polio, vaiolo, tetano, ecc.)

Fastidi transitori locali

Febbre

Disseminazione del vaccino (es. vaiolo) in
immunocompromessi

Possibili conseguenze a distanza???

VACCINO

Infezione

Evento avverso

Da intervento medico



Aspetti psicologici pratici nell'affrontare un intervento medico

Curare (antibiotico) - Prevenire (es.vaccino)

- **Curare un'infezione**
 - MALATTIA: Stato di salute alterato
 - Percezione di malessere
 - Rischio per la vita o
 - Conseguenze permanenti
- Percezione di gradimento di Terapia
 - Antibiotici, Antivirali, antifungini, antiparassitari
- **Prevenire un'infezione**
 - Stato di BENESSERE
 - Vaccinazione: Prevenzione di probabilità futura di malattia
 - Nessun beneficio APPARENTE
 - Solo possibili effetti collaterali
- Gradimento solo per patologie mortali o "visibili" (polio, vaiolo)

Criteria per Definire un Effetto avverso “vero” post-vaccinale

- Plausibilità biologica
- Rapporto temporale
- Rapporto dose-risposta
- Riproducibilità dei risultati
- Forza di associazione
- Coerenza con fatti accertati e associazione specifica

Eventi Avversi Documentati

- Locali
 - Arrossamento, infiammazione
- Generali
 - **Irritabilità**, piccole alterazioni delle abitudini quotidiane
 - **“piccola malattia”**: Ingrossamento linfoghiandole, febbre, arrossamento cutaneo (TRANSITORI),
 - **Febbre**
 - Febbre -->Convulsioni febbrili
 - DTP 6-9 su 100.000 dosi
 - MMR 25-24 su 100.000 dosi
 - Allergia
 - Complicanza grave da vaccino (virus vivi)
 - Encefalite,
 - Malattia in gravi immunodepressi

Eventi avversi

- **Reali**

- Febbre
- Reazioni cutanee locali
- Allergia
- Forme generalizzate in persone immunodepresse (morbillo, rosolia, polio)
- Artralgie (Rosolia)
- Altri specifici a seconda del tipo di vaccino
- **LARGAMENTE** transitori

- **Presunti**

- **Malattia di Crohn (MMR)**
- **Autismo (Morbillo in MMR)**
- **Diabete tipo 1 (HiB)**
- **Sclerosi Multipla e Sindrome di Guillain Barré e demielinizzazioni (HBV) o influenza**
- **Artriti croniche incl. Reumatoide**

Percezione di Rischio di Malattia

- Le malattie per le quali si vaccina (o vaccinava) sono malattie MORTALI o che causano GRAVE invalidità
 - POLIOMIELITE
 - Morte (7-10%)
 - Paralisi permanente per la vita (es.gambe) (25-37%)
 - VAIOLO
 - Cicatrici sul corpo (faccia)
 - Morte (30%)

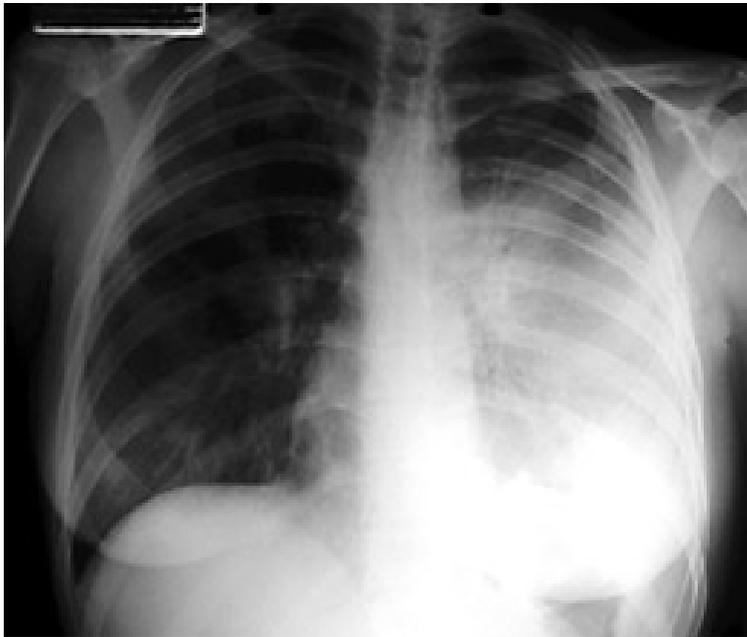
Poliomielite



Peste (*Yersinia pestis*)

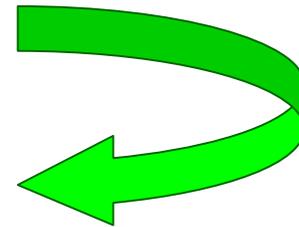


Bubo: 2-8gg
Inguine, Ascella, L. cervicale.
Febbre, Brivido, Cefalea
Edema locale
Setticemia, CID, Shock,
Gangrena



Peste Setticemica Secondaria (12%)

Peste Setticemica Primitiva



Polmonite ed altre localizzazioni d'organo
Shock, CID

Vaiolo

Typical Case of Smallpox Infection in a Child



Figure shows the appearance of the rash at days 3, 5, and 7 of evolution. Note that lesions are more dense on the face and extremities than on the trunk; that they appear on the palms of the hand; and that they are similar in appearance to each other. If this were a case of chickenpox, one would expect to see, in any area, macules, papules, pustules, and lesions with scabs. Reproduced with permission from the World Health Organization.²

Rischio Reale di Evento Avverso

REALE?????

Eventi Avversi Documentati

- Gli eventi avversi vanno valutati sotto diversi punti di vista:
 - Consistenza di Documentazione
 - VERO - FALSO
 - Studio occasionale o dedicato
 - Rigore di raccolta e di criteri di selezione
 - Prospettiva
 - Beneficio per il singolo
 - morte od invalidità evitate
 - Beneficio per la popolazione
 - risparmio di patrimonio
 - » (culturale, intellettuale, economico)

Elenco sintetico dei vaccini disponibili attualmente

• Tetano tossoide (adsorb)	1949	• Meningococco gruppo A+C	1975
• Difterite tossoide	1927	• Epatite A	1995
• Pneumococco 23-valente	1983	• Rabbia (umano diploide)	1980
• Pneumococco 7-valente conj	2002	• Tifo (orale)	1990
• Poio trivalente (Sabin)	1963	• Febbre gialla	1953
• Morbillo	1963	• Antrace	1970
• Parotite	1967	• BCG	1950
• Rosolia	1969	• Encefalite giapponese	1993
• Morbillo	1963	• Malattia di Lyme	1998
• Parotite	1967	• Peste	1911
• Rosolia	1969	• Tifo (parenterale)	1917
• Difterite TetanoPertos	1949	• Varicella	1995
• DiTe acellulare Pertos	1991	• Rotavirus	1998
• Haemophilus infl Bconiugato	1987	• Colera	1917
• Epatite B ricombinante	1987	• <i>Vaiolo</i>	<i>1903</i>
• DTaP+HiB	1996		
• Epatite B + HiB	1996		
• Influenza	1945		
• Morbillo +Rosolia+ parotite	1971\		

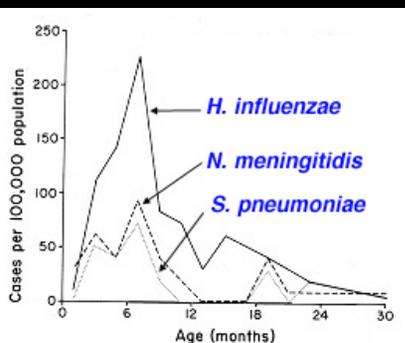
Morbillo

Percezione di rischio - Mortalità



Percezione di Rischio di Malattia

- Le malattie per le quali si vaccina sono malattie **MORTALI** o che causano **GRAVE** invalidità
 - **Morbillo (Africa 1995 fonte:OMS/WHO)**
 - 22,024,000 bambini
 - 9,200,000 casi di morbillo
 - 435,000 morti per morbillo = **5%** = **1 morto ogni 20 casi.**
 - **H. influenzae - MENINGITE**
 - Incidenza cumulativa entro i 5 anni: 1 meningite ogni 200 !!
 - Letalità (morte) 1/15- 1/ 20 (5-7%)
 - Sordità deficit intellettivi (10-15%)



Morbillo

• **Malattia**

- **Febbre, rash** (macchie, esantema), linfonodi ingrossati, sonnolenza, irritabilità, tosse secca (polmonite),
- **Piastrine basse, Emorragie**
- **Polmonite** (3-30%) (causa 60% dei decessi pediatrici)
- **Epatite** (adulto)
- **Sinusite** (adulto>bambino)
- **Otite** (3%- 33%)
- **1 su 1000 ENCEFALITE** (15% mortalità, 25% invalidante) più alta nell'adulto
- **PESS** (PanEncefalite S.Cclerosante) a distanza di anni
- **Decesso 5%**, di cui 60%polmonite

• **Vaccino efficace >95%**

- **Febbre >39°C**
 - 5%
 - Dura 1-2gg
- **Eruzione cutanea lieve**
 - 5%
 - Dura 1-2gg
- **Convulsioni febbrili senza conseguen'ze** JAMA 2004
 - 16-35 su 100.000
- **1 su 2.000.000**
 - Encefalopatia
 - Riduzione piastrine

Morbillo

Encefalite/encefalopatia

Malattia-Morbillo

- 1 su 1000 =
- 1.000 su 1.000.000
- 2.000 su 2.000.000

CASI di MALATTIA in Bambini
Incidenza >>> Adulti!

Vaccino

- <1 su 20.000.000

Dosi somministrate

Il vaccino per il morbillo causa autismo o M.Crohn?

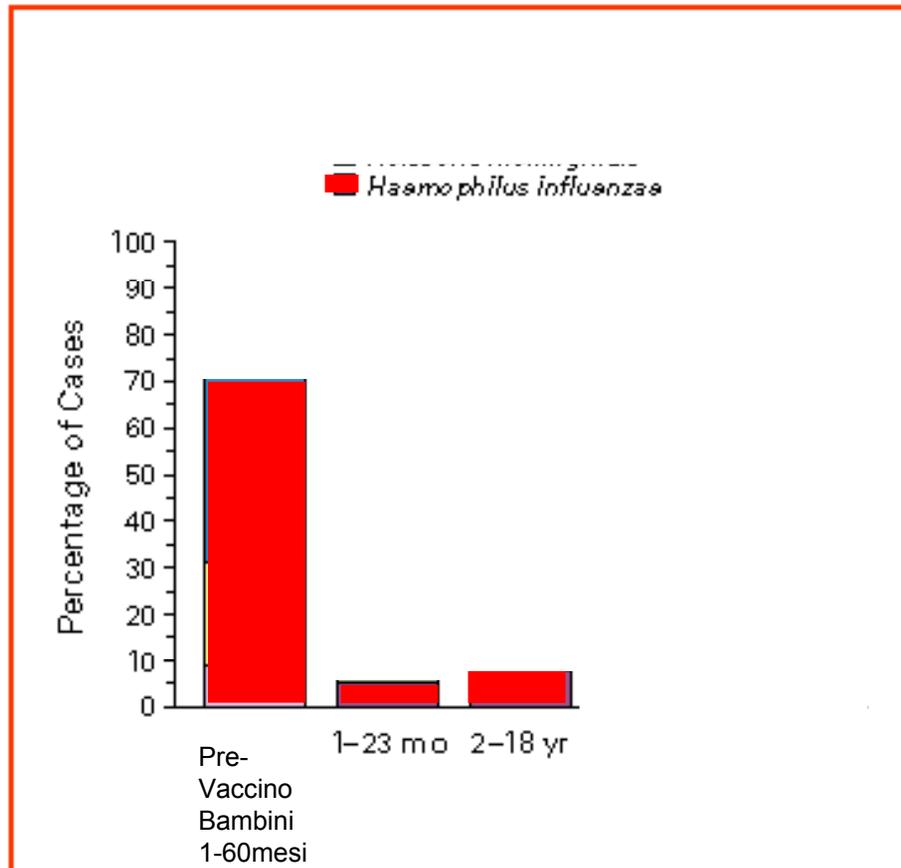
- **Wakefield A** (Royal Free Hospital Londra)
 - **9** casi di M.Crohn con virus intestinale (1993 J Med Virol)
 - **occasionale** riscontro, sia virus vivo **sia** vaccino
 - **12** casi di pazienti con Autismo e Simil-Crohn, (Lancet 1998) nessuna possibile causa
 - **Nessun altro autore** lo ha confermato
 - **Nessuna conferma** in uno studio di **14 anni**, **1.800.000 bambini** (Patja A, 2000 PIDJ)
 - **Prima** Autismo **poi** vaccinazione

- **Vestergaard e coll. JAMA 2004**
 - **Tutta** la popolazione danese
 - 1.1.1991 - 31.12.1998
 - **537.171** bambini
 - **439.251** vaccinati
 - **17.986 convulsioni febbrili**
 - **973 entro 2 settimane** dal vaccino
 - **Aumenta di 10% rischio** di convulsioni febbrili
 - **NON EPILESSIA**
 - **Morti attese per morbillo:13.000**
 - **Encefaliti attese::** **530**

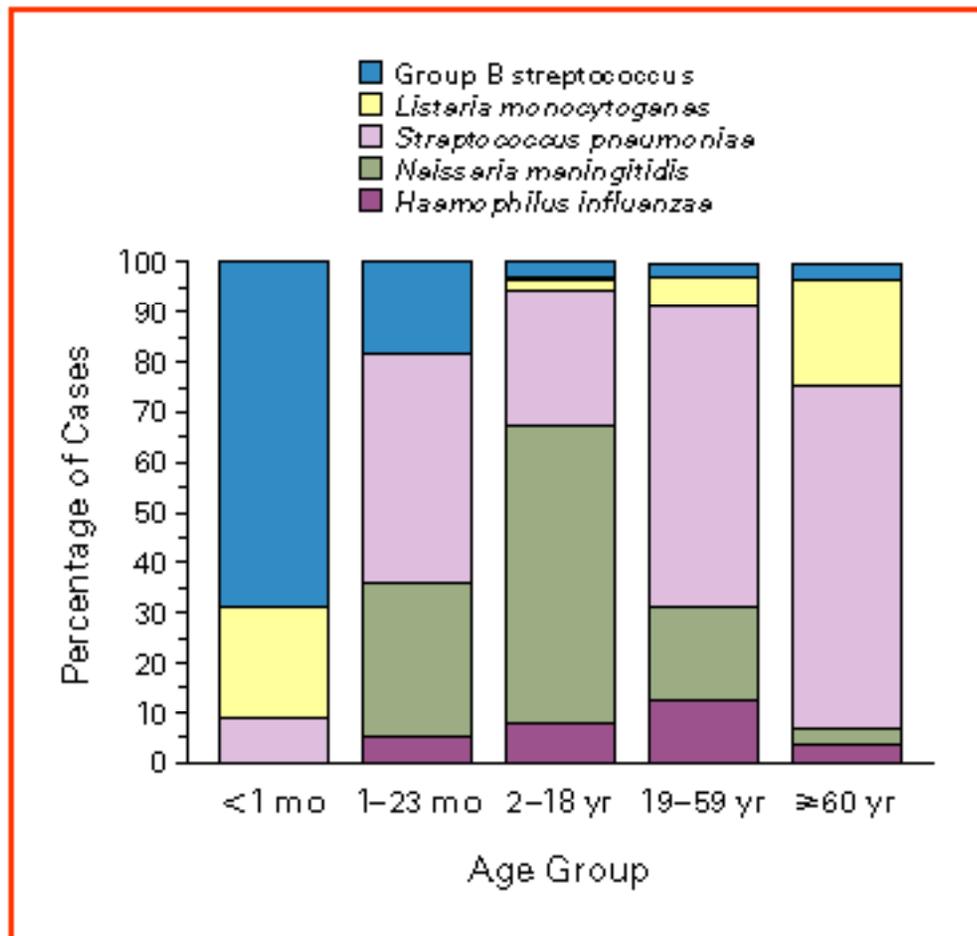
Haemophilus influenzae tipo B

- **Batterio capsulato, vie aeree superiori ed inferiori: MALATTIA**
 - Sinusite
 - Otite
 - Polmonite
 - Meningite
 - 1 su 200 bambini (CDC)
 - Mortalità = 6-8%
 - Esiti: sordità
- **Immunizzazione Efficace**
- **PREVIENE MALATTIA**
 - Reazione locale
 - Febbricola
 - **La meningite non è più da HiB!**

Effetto dell'applicazione Universale della Vaccinazione HiB Sulle Meningiti da *H. influenzae* (HiB) (USA)



Effetto dell'applicazione Universale della Vaccinazione HiB Sulle Meningiti da *H. influenzae* (HiB) (USA)



New England Journal of Medicine
Schuchat et al. 337 (14): 970, October 2, 1997

Vaccinazione HiB e diabete mellito giovanile (tipo I)

Cosa domandarci?

- **Se è vero**
 - Quanti casi si verificano in generale ogni anno nella popolazione (=ATTESI)
 - Le persone della popolazione vaccinate hanno più incidenza di quella malattia? (TROVATI)
- **Esempio: HiB e diabete mellito tipo 1: Danimarca (N Engl J Med 2004)**
 - dal 1.1.1999 al 31.12.2001
 - **739,694 bambini 4,720,517 anni/persona 681 casi diabete**
 - **Rischio** di Diabete in bambini vaccinati = bambini vaccinati
 - Rischio di diabete 40 volte superiore in bambini con fratelli malati
 - **Nessuna associazione** con vaccinazione HiB, od altre vaccinazioni (Morbillo, Rosolia, Parotite, Difterite, Tetano).
 - **nemmeno a 2 anni di distanza**

Vaccinazione per Epatite B (HBV) e Sclerosi multipla

- **esiste una relazione causa-effetto?**
- **La vaccinazione è in grado di causare sclerosi multipla in soggetti predisposti (e, soprattutto, è possibile identificare tale predisposizione se presente)?**
- **Il vaccino ha causato realmente casi di sclerosi multipla?**

Epatite Virale B

- Malattia Acuta (ittero o itterizia, ricovero)
- Morte acuta fulminante (ca. 1% delle infezioni)
- Cronicizzazione ca. 2% delle infezioni acute
 - Cirrosi epatica
 - Morte o Trapianto
 - Terapia cronica
 - Qualità della vita ridotta
 - Carcinoma epatocellulare
 - Manifestazioni autoimmuni
 - Insufficienza renale
 - Trasmissione al partner
 - Trasmissione ai neonati

Vaccinazione Epatite B e Sclerosi Multipla

- **Origine:** 35 casi di sospetta SM
 - Parigi, 1 ospedale, 1991-1997
 - 50% avevano predisposizione per SM
- Interrotta la somministrazione in Francia
- **2 studi smentiscono i dati:**
 - Confavreaux C 2001 NEJM: 643 pazienti con ricaduta SM in Europa
 - Rischio negativo di Associazione con i 3 mesi precedenti
 - (2.3% vs. 2.8-4%)
 - Ascherio A 2001 NEJM:
 - 116.671 infermiere, Caso/controllo (1:5)
 - 192 SM, 645 Controlli
 - **Rischio** di vaccinazione precedente assente
 - (2anni-2 mesi) **-30%**

Epatite Virale B e Vaccinazione

- 1993- 1998: vaccinati 40% dei francesi
 - 25 MILIONI totale
 - 18 MILIONI adulti
- Vacciniamo i bambini
 - (nessuna segnalazione avversa)
- Non ci sono marcatori che possano far prevedere un effetto collaterale
- Vaccinati attualmente 500 milioni di persone nel mondo, ottimo profilo di sicurezza

Che cosa origina il sospetto?

- Una malattia che ha comunque probabilità di manifestarsi si verifica dopo 1 vaccinazione in un bambino (adulto).
 - Malattia (che si manifesterebbe comunque) e vaccinazione avvengono nello stesso periodo di età (es. diabete)
- **Casualmente** viene stabilita l'**associazione**, in studi senza disegno appropriato ed **ipotizzato** un possibile nesso di **causalità e conseguenza**.
- Viene descritta l'associazione in una pubblicazione scientifica e diffusa la notizia a mezzo stampa
- Il fenomeno diventa mediatico , a volte può essere strumentalizzato, si automantiene
- Non si tiene conto del numero di volte che è stata somministrata una dose
- **Vengono condotti studi di dimensioni enormi per verificare ogni possibile dubbio**

Conclusione- Eventi avversi

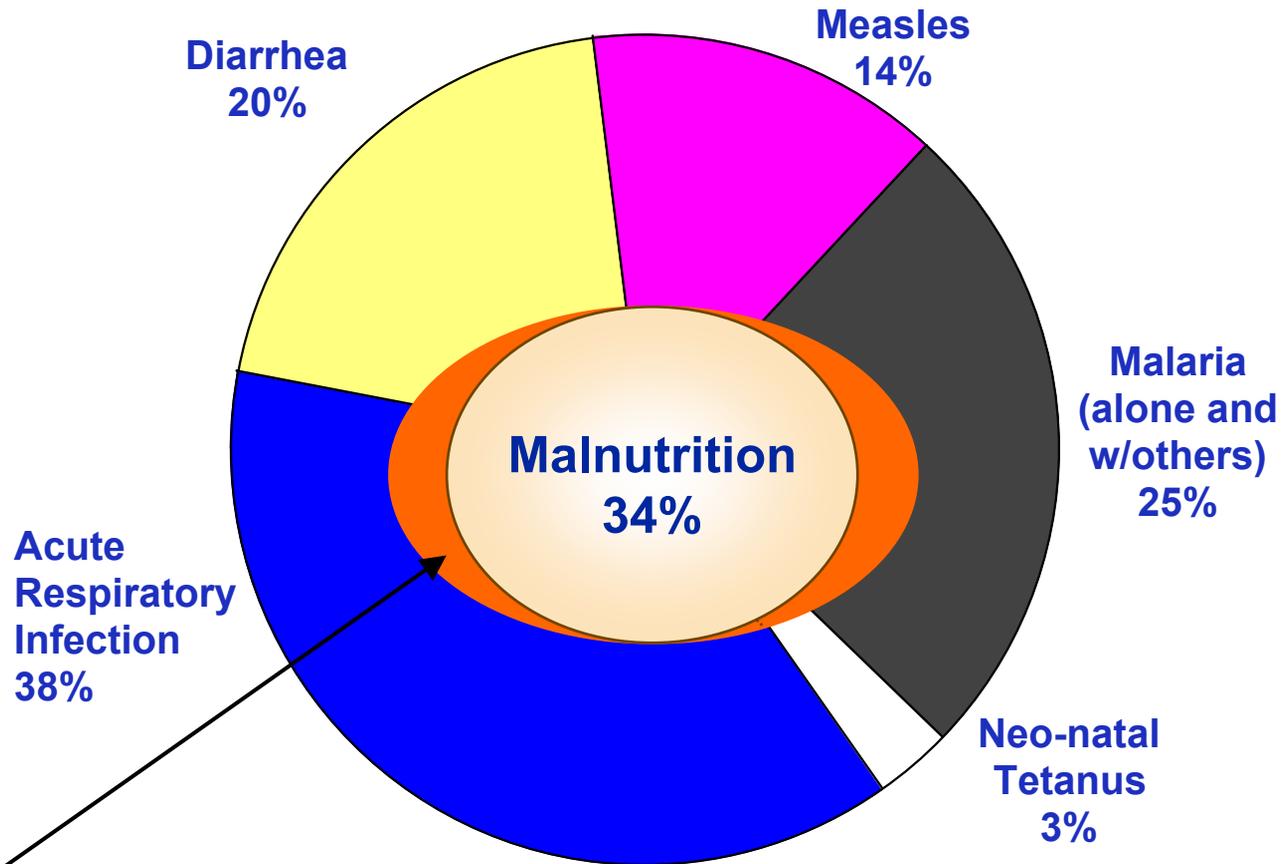
• Reali

- Febbre
- Reazioni cutanee locali
- Allergia
- Forme generalizzate in persone immunodepresse (morbillo, rosolia, polio)
- Artralgie (Rosolia)
- Altri specifici a seconda del tipo di vaccino
- LARGAMENTE transitori

• Mediatici

- **Malattia di Crohn (MMR)**
- **Autismo (Morbillo in MMR)**
- **Diabete tipo 1 (HiB)**
- **Sclerosi Multipla e
Sindrome di Guillain Barré
e demielinizzazioni (HBV) o
influenza**
- **Artriti croniche incl.
Reumatoide**

Distribution of 4 Million Deaths Among Children less than 5 Years Old: Africa*



Note: HIV/AIDS is contributing substantially to rising child mortality rates in Africa, increasing rates by as much as 20%.

