

# Rischio Reale e Possibili Eventi da Vaccinazione

**Andrea De Maria**  
**Università di Genova**

# Elenco sintetico dei vaccini disponibili attualmente

• Tetano tosoide (adsorb)	1949	• Meningococco gruppo A+C	1975
• Difterite tosoide	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 tosoide (adsorb)	1949	• Meningococco gruppo A+C	1975
• Difterite tosoide	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%)

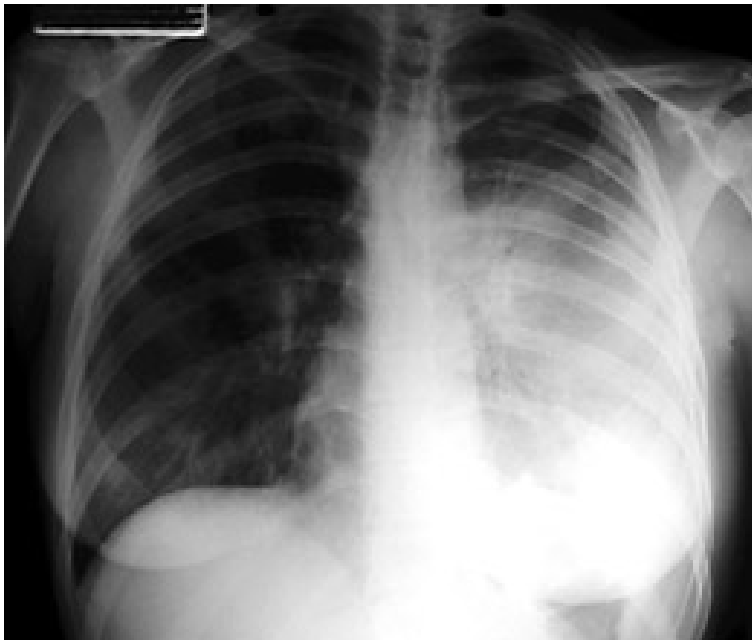
# Poliomielite



# Peste (*Yersinia pestis*)

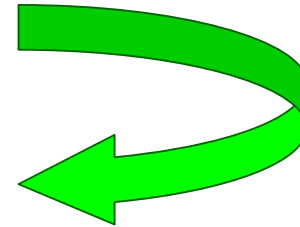


Bubo: 2-8gg  
Inguine, Ascella, L. cervicale.  
Febbre, Brivido, Cefalea  
Edema locale  
Setticemia, CID, Shock,  
Gangrena



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.<sup>2</sup>

**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\		



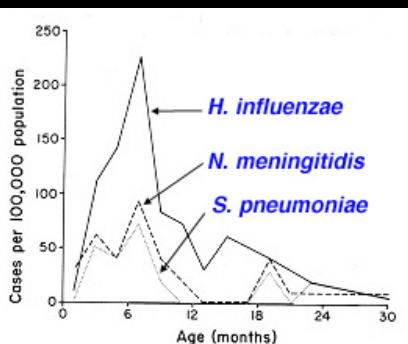
# Morbillo

## 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**

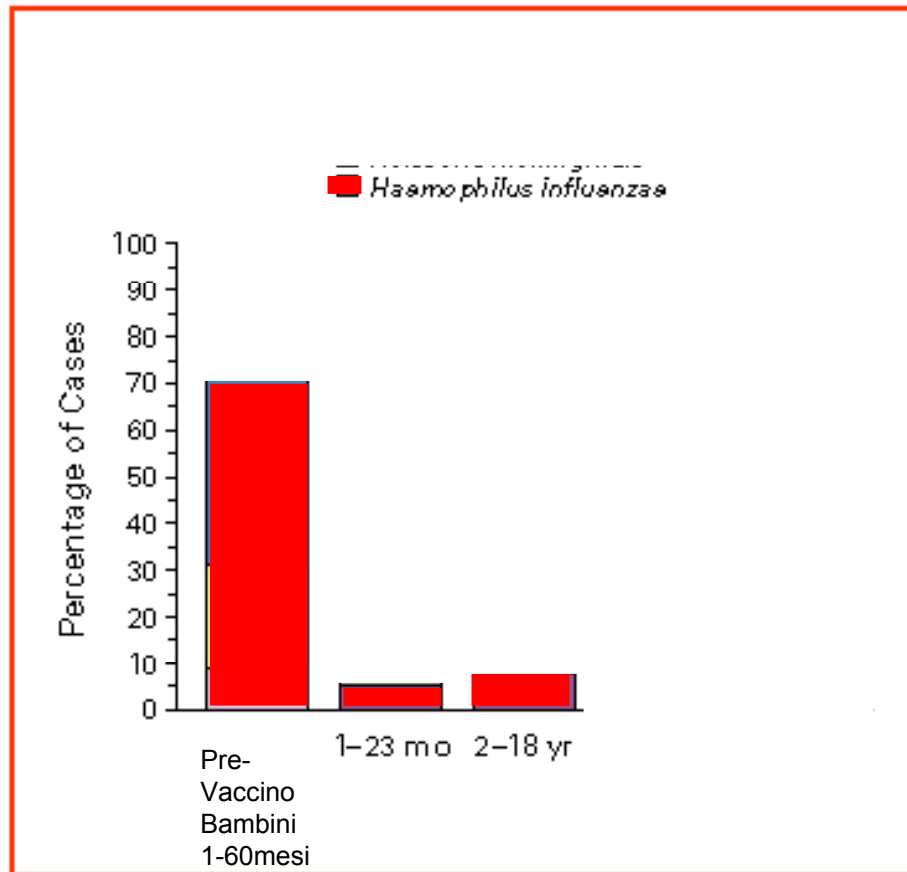
- Sinusite
- Otite
- Polmonite
- Meningite

- 1 su 200 bambini (CDC)
  - Mortalità = 6-8%
  - Esiti: sordità

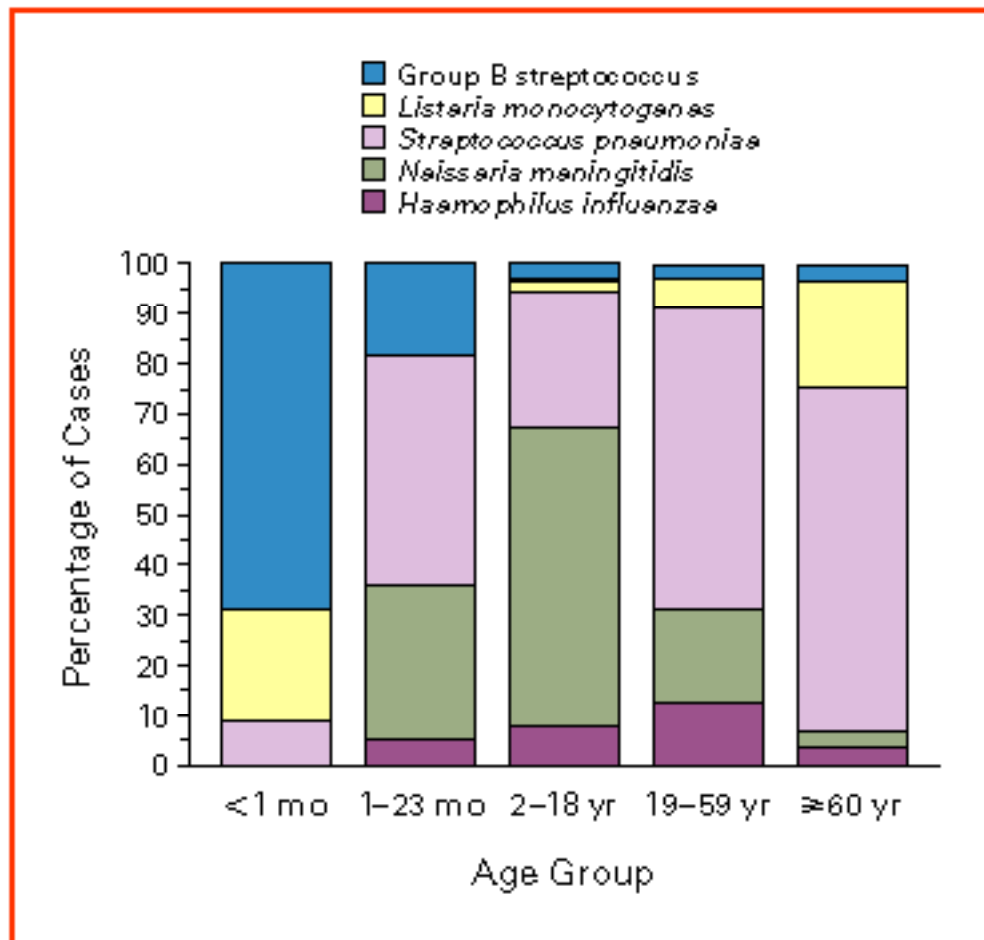
- **Immunizzazione Efficace**
- **PREVIENE MALATTIA**

- 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 (Morillo, 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

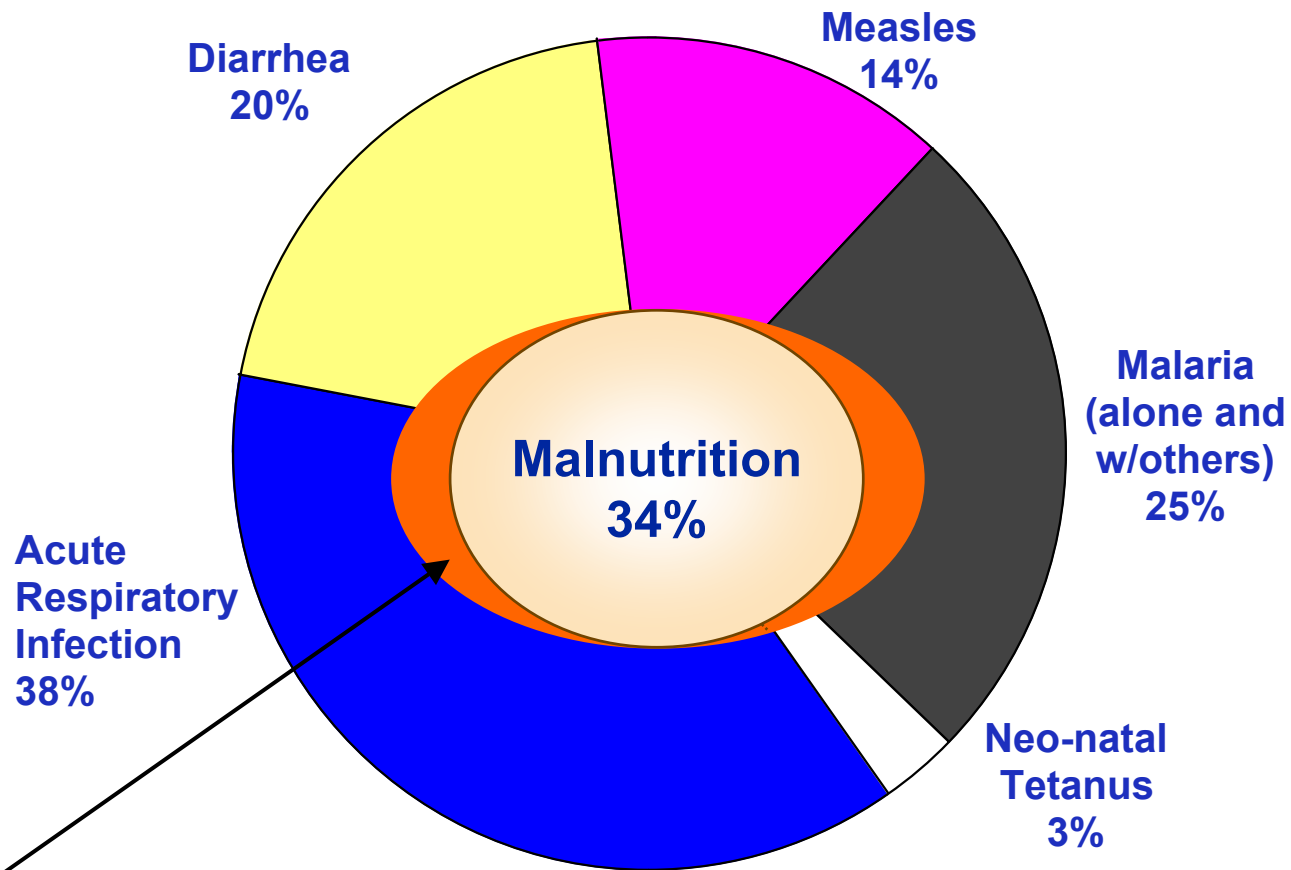
- **Malattia di Crohn (MMR)**
- **Autismo (Morbillo in MMR)**
- **Diabete tipo 1 (HiB)**
- **Sclerosi Multipla e  
Sindrome di Guillain Barré  
e demielinizzazioni (HBV) o  
influenza**
- **Artriti croniche incl.  
Reumatoide**





# 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%.**

