

SANITÀ PUBBLICA -3-

Prof. Giampiero Mazzaglia

**Corso di Laurea in Ostetricia
Anno 2020-2021**

PROGRAMMA

- **INTRODUZIONE ALL'IGIENE** (Definizioni, Concetto di salute in sanità pubblica, Le attività di Igiene e Sanità Pubblica)
 - Cenni di Metodologia Epidemiologica (Introduzione agli studi epidemiologici e relative misure di frequenza, associazione, impatto)
- **EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI** (Modalità e misure di trasmissione, misure di prevenzione)
- **VACCINI** (Cenni di immunologia, tipologia di vaccini, il programmi vaccinali, importanza delle adesioni ai programmi)
- **SCREENING** (Definizioni, caratteristiche del programma di screening, screening prenatali, neonatali e dell'età evolutiva, valutazioni di efficacia)

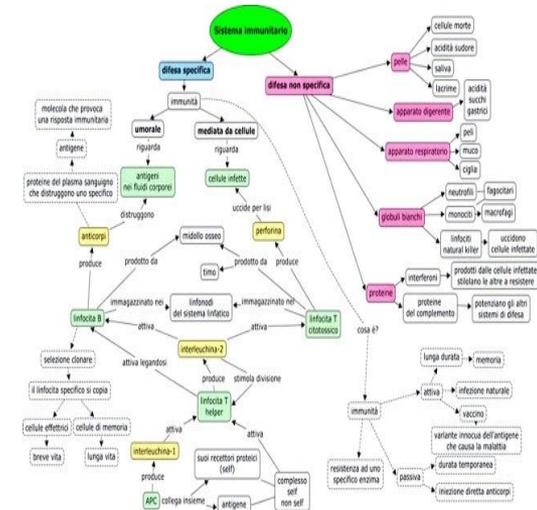
PREVENZIONE DELLE MALATTIE INFETTIVE

Insieme di interventi volti ad evitare l'insorgenza e la diffusione delle malattie infettive

- Distruzione degli agenti patogeni tramite attività di *bonifica* (es. *disinfezione, sterilizzazione, disinfestazione*)
- Limitazione della diffusione degli agenti patogeni, previo riconoscimento negli individui e nella popolazione (es. *notifica [sorveglianza], isolamento, accertamento diagnostico, indagine epidemiologica*)
- Rafforzamento delle difese individuali e di popolazione nei confronti dell'infezione (es. *immunoglobuline, vaccini*)

PREMESSA: IMMUNITÀ

Stato di protezione di un organismo (aggiuntivo rispetto alle barriere fisiche che impediscono agli agenti patogeni l'ingresso) nei confronti di agenti infettivi riconosciuti dal sistema immunitario come estranei (non-self)

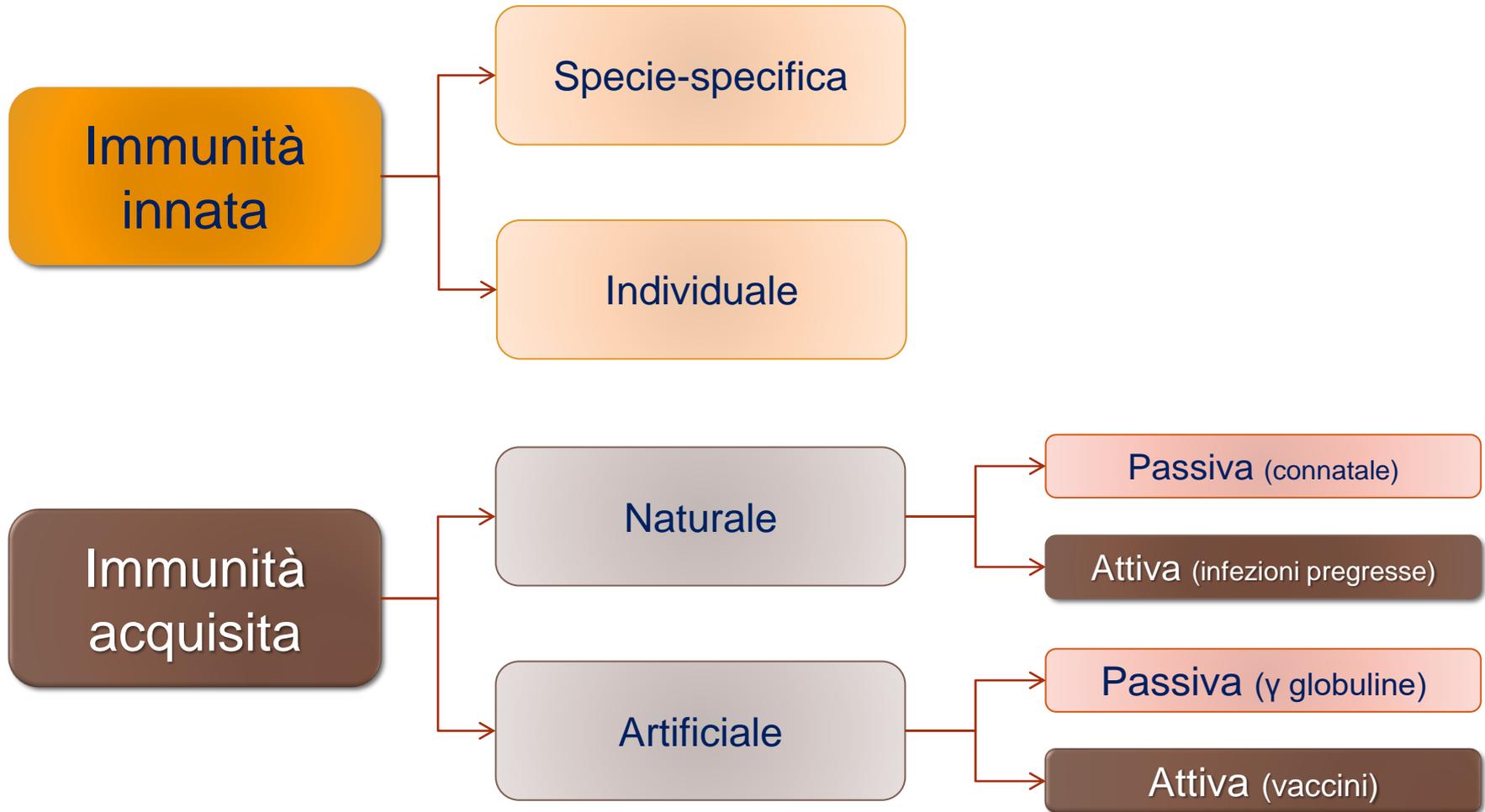


- 1. Immunità innata:** il sistema immunitario innato fornisce una risposta immediata, ma non specifica.
- 2. Immunità acquisita:** risposta adattativa con riconoscimento del patogeno.

COMPONENTI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

IMMUNITA' INNATA	IMMUNITA' ACQUISITA
Risposta aspecifica	Risposta specifica
Risposta immediata e massima	Intervallo tra esposizione e risposta massima
Componenti cellulari e umorali	Componenti cellulari e umorali
Assenza di memoria	Memoria
Presente in tutte le forme di vita	Presente solo nei vertebrati superiori

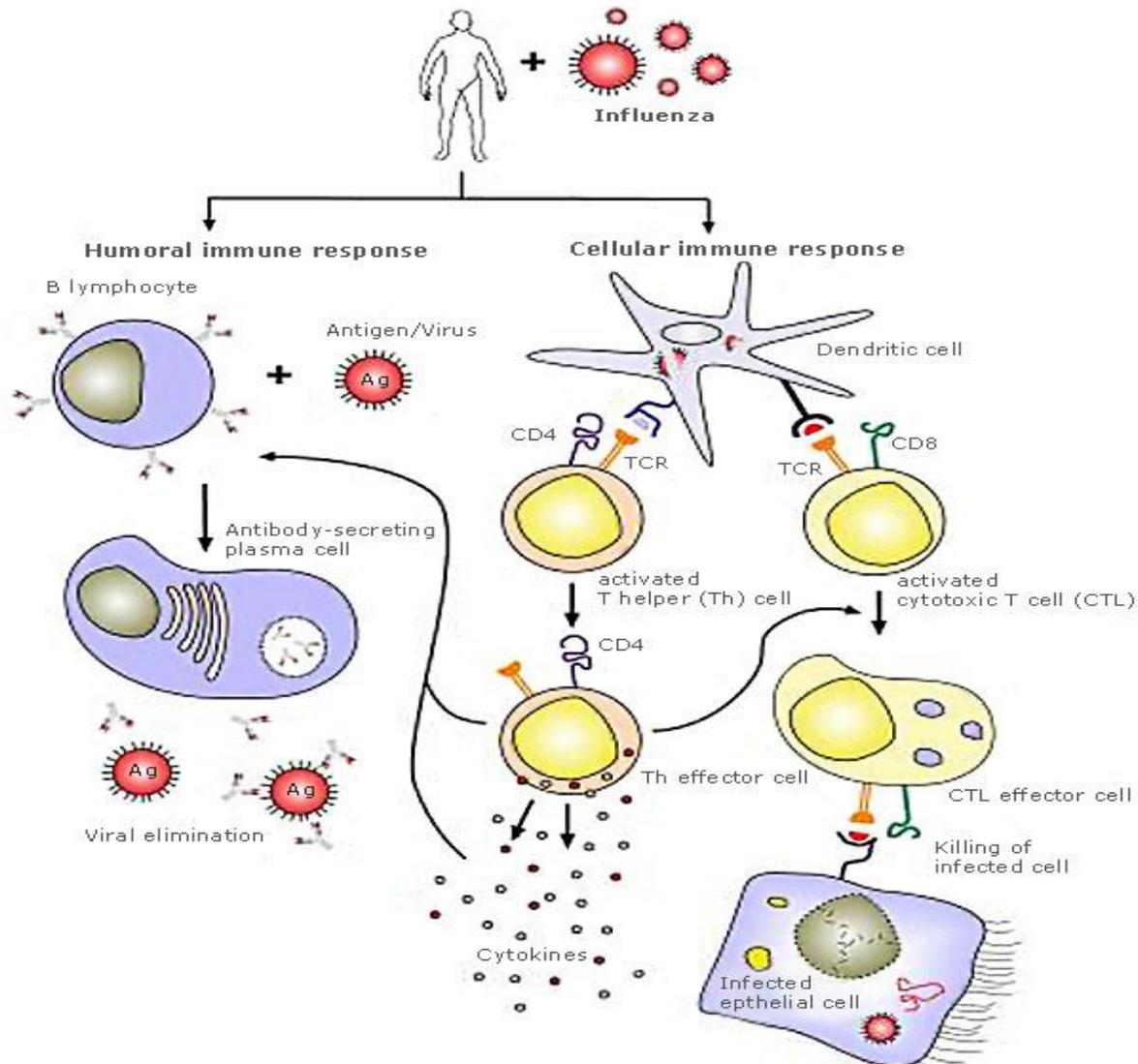
COMPONENTI DEL SISTEMA IMMUNITARIO



IMMUNITÀ ACQUISITA ATTIVA

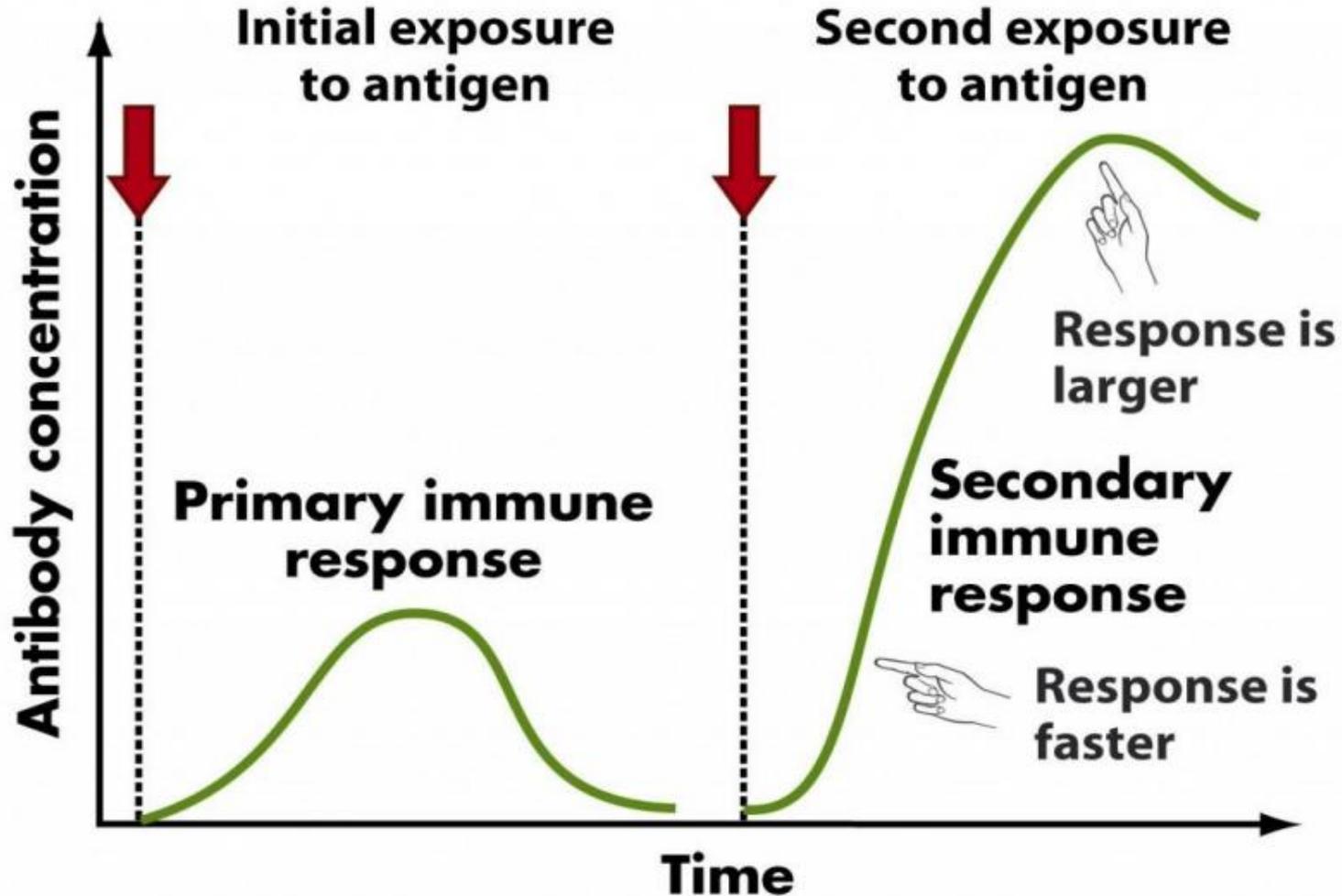
Produzione di cellule clone (**linfociti B**) che in parte saranno destinate alla **memoria immunologica** e in parte andranno a formare le plasmacellule

Le **plasmacellule** producono anticorpi che si legano al corpo esterno bloccando i suoi siti attivi facilitando la fagocitosi da parte dei macrofagi



I **linfociti T citotossici** si legano direttamente sulla cellula bersaglio, rilasciando perforina che forma canali sulla membrana plasmatica della cellula bersaglio

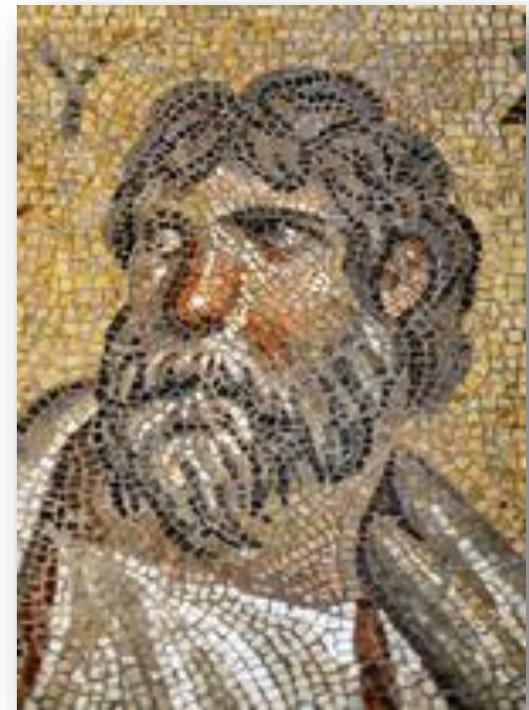
IMMUNITÀ ACQUISITA ATTIVA



UN PO' DI STORIA...

PRIME OSSERVAZIONI BASATE SULLO STESSO
PRINCIPIO DI SVILUPPO DEI VACCINI

Tucidide nella sua
descrizione della peste di
Atene (430 a.C.) nota i
sopravvissuti alla peste
potevano curare i malati
senza contrarre la malattia
per una seconda volta



UN PO' DI STORIA...

Durante le epidemie di vaiolo **una persona su tre** moriva e chi sfuggiva alla morte portava segni indelebili sul viso o rimaneva cieco.

La **prima epidemia registrata** risale al 1350 a.C. durante la guerra tra gli egiziani e gli ittiti. La civiltà ittita declinò proprio a causa del vaiolo



In Europa

- Forse proveniente da una legione romana dopo una campagna militare in medio oriente nel 165 D.C

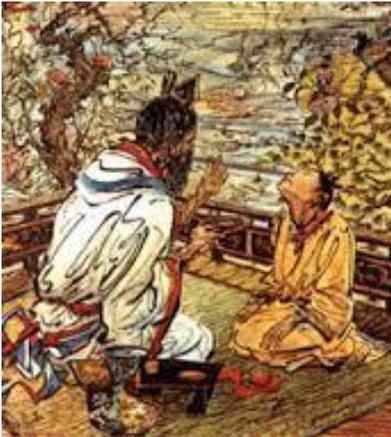
In America

Dalle spedizioni Europee, contribuendo (volontariamente) alla decimazione delle popolazioni native

UN PO' DI STORIA...

La Vaccinazione nasce come pratica empirica legata alle tradizioni popolari.

Variolizzazione: inoculazione di materiale derivato dalle pustole vaiolose di pazienti **non gravi**



1000 D.C. Cina

L'inalazione di croste vaiolose lasciate essiccare provocava la morte nell'1-2% dei soggetti trattati, rispetto al 30% nei soggetti naturalmente infetti



UN PO' DI STORIA...MODERNA

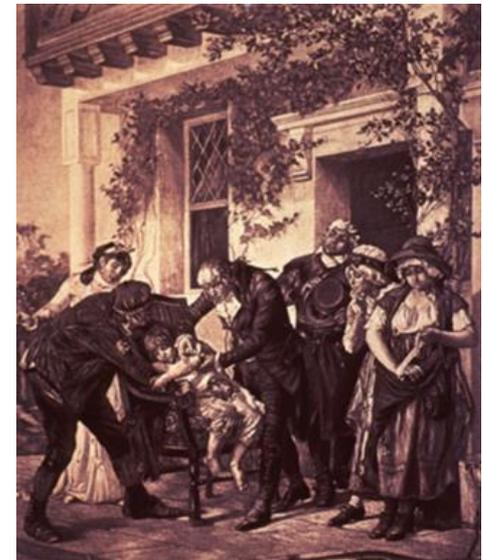


"If you want to marry a woman who will never be scarred by pox, marry a milkmaid"

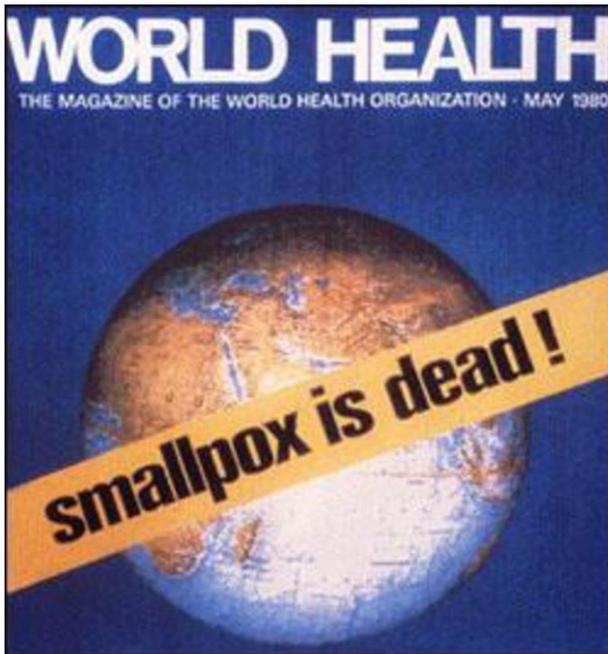
Edward Jenner (1749 - 1823)

Jenner osservò che diversi allevatori di bovini che avevano contratto il vaiolo bovino rifiutavano la variolizzazione, convinti che non avrebbero contratto il vaiolo umano.

Nel 1776 un bambino di 8 anni fu vaccinato da Jenner per il vaiolo umano con materiale proveniente da una lesione provocata dal vaiolo bovino in una allevatrice di bovini. Otto settimane dopo, sottoposto a variolizzazione non sviluppò il vaiolo

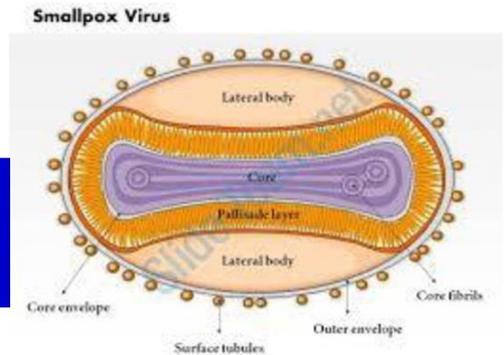


UN PO' DI STORIA...MODERNA

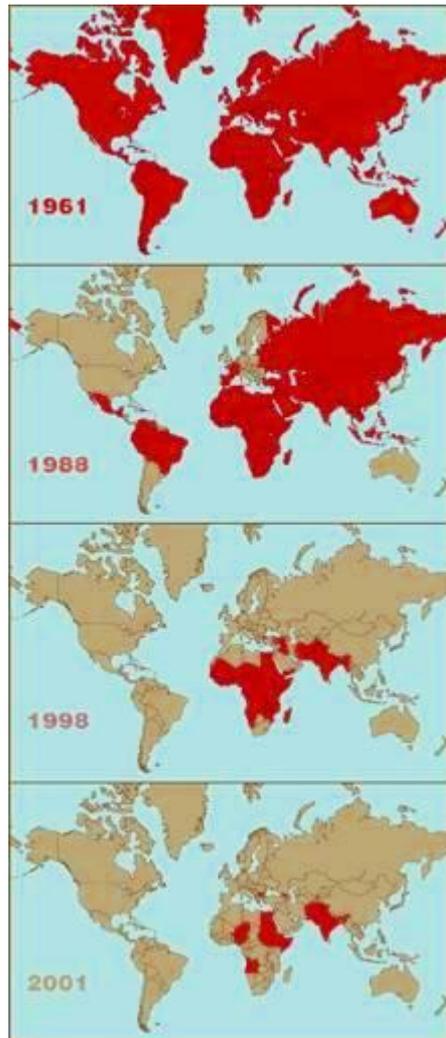


1980
OMS dichiara il mondo libero dal VAIOLO!

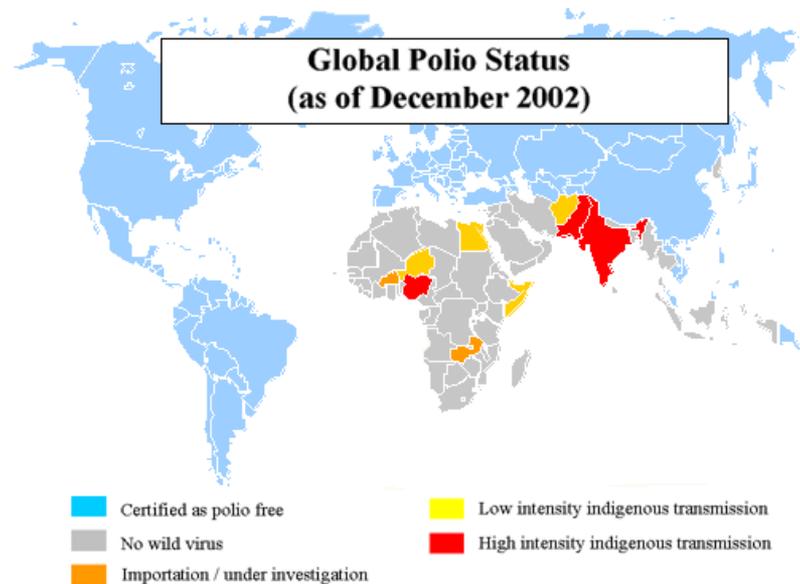
Dal 1979 il virus è stato completamente eradicato



UN PO' DI STORIA...MODERNA



Poliovirus – Poliomielite
quasi completamente eradicato



21 Giugno 2002: ultimo caso notificato in Europa

MALATTIE PREVENIBILI CON I VACCINI



VACCINI: DEFINIZIONE

Sono una sospensione di organismi o una frazione di organismo, usata per indurre una risposta immunitaria.

Suscitano una risposta immunitaria (***immunizzazione attiva***), mediante l'esposizione a una piccolissima quantità di agenti infettivi o di loro componenti immunogene che, mimando l'infezione naturale senza provocare malattia, attivano tutti i meccanismi di riconoscimento e difesa da parte del sistema immunitario (***immunità umorale e cellulare***).

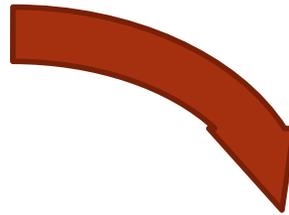


PRINCIPALI COMPOSIZIONI DEI VACCINI

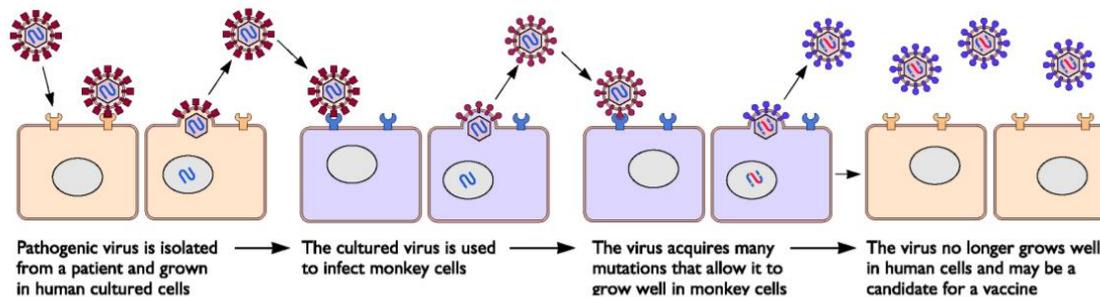
- ***con germi vivi e attenuati*** (antipolio “Sabin”, antitifoideo, anti-morbillo, anti-parotite, anti-rosolia, antitubercolare)
- ***con germi uccisi*** (antipolio “Salk”, antirabbico, antinfluenzale, anti-colera, anti-peste)
- ***con antigeni purificati (a sub-unità antigeniche)*** (antipneumococco, antimeningococco, anti-haemophilus influenzae; anti-epatite B; antinfluenzale)
- ***con tossoidi*** (antitetanico, antidifterico)

VACCINI CON GERMI ATTENUATI

Mantengono la capacità di moltiplicarsi nell'organismo del vaccinato



MA **molto piano**



Stimolano le difese immunitarie, ma sono continuamente parzialmente incapaci di provocare manifestazioni cliniche.

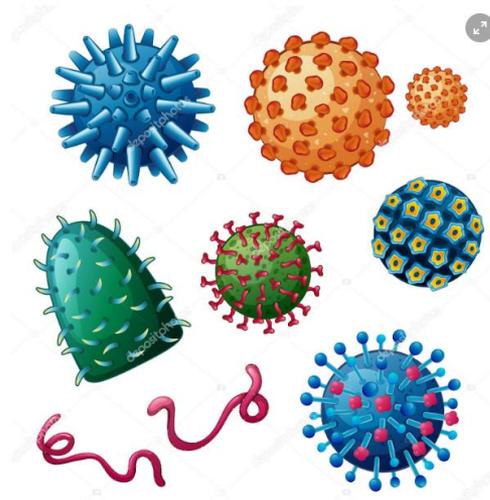
L'immunità che ne deriva è duratura

VACCINI CON GERMI ATTENUATI: ESEMPIO

- Vaccino combinato **Morbillo** (ceppo attenuato Edmonston 749D o Schwartz, 1960), **Parotite** (ceppo attenuato Jeryl Lynn o Urabe, 1966) e **Rosolia** (ceppo attenuato RA 27/3, 1962)
 - Vaccinazione combinata
 - Agevola organizzazione sanitaria e migliora la compliance
 - Ma non mima un evento naturale (tre infezioni assieme!)
 - Primo inoculo bambini >1 anno
 - Richiamo verso i 6-18 anni se il titolo anticorpale raggiunto non è sufficiente

VACCINI CON GERMI INATTIVATI

Non mantengono la capacità di moltiplicarsi nell'organismo del vaccinato (inattivazione chimico-fisica), ma conservano parzialmente la componente antigenica (es. vaccino antiinfluenzale)



Stimolano le difese immunitarie (antigenicità inferiore rispetto all'attenuato), ma sono incapaci di provocare manifestazioni cliniche. **L'immunità che ne deriva è meno duratura**

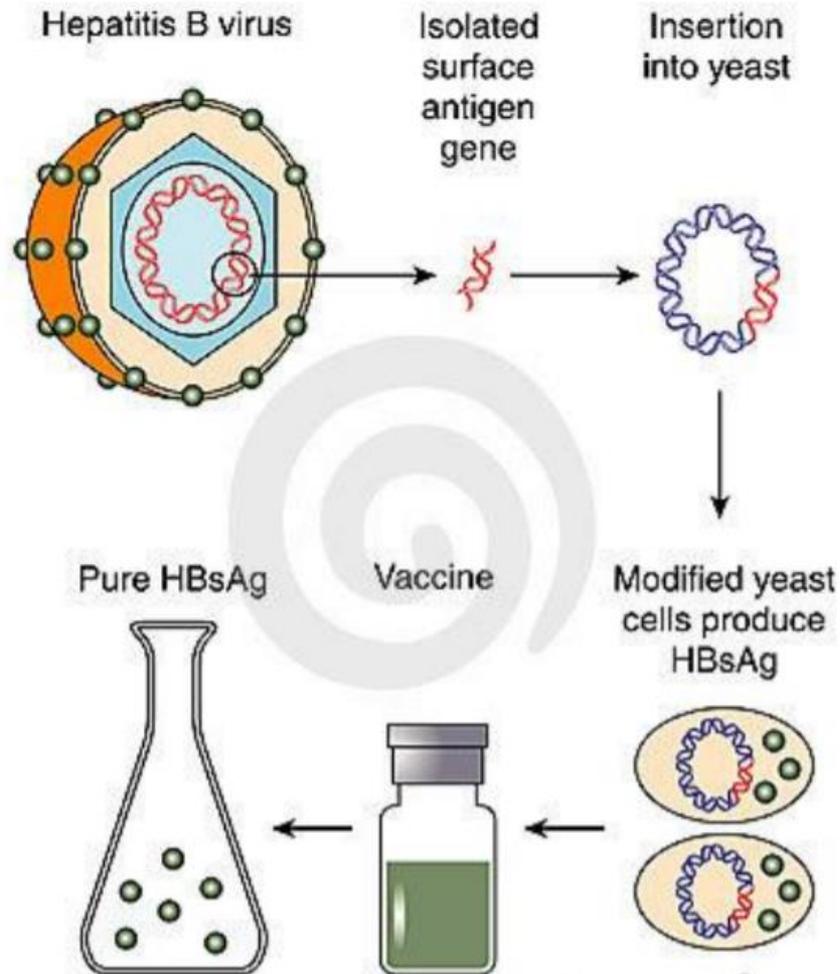
VACCINI INATTIVATI VS. ATTENUATI

Caratteristica	Inattivato	Attenuato
Dosi richieste	Multiple	Singola
Adiuvante richiesto	Si	No
Conservazione potere antigene	Minore	Maggiore
Durata immunità	Minore	Maggiore
Ig prodotte	IgG	IgG e IgA
Immunità mucosale	Scarsa	Buona
Immunità cellulo-mediata	Scarsa	Buona
Virus residuale virulento	Possibile	No
Reversione alla virulenza	No	Possibile
Replica nel vaccinato	No	Si
Trasmissione ad altri individui	No	Possibile
Stabilità a temperatura ambiente	Si	Scarsa
Uso in immunosoppressi e gravide	Si	Da valutare

VACCINI A SUBUNITÀ

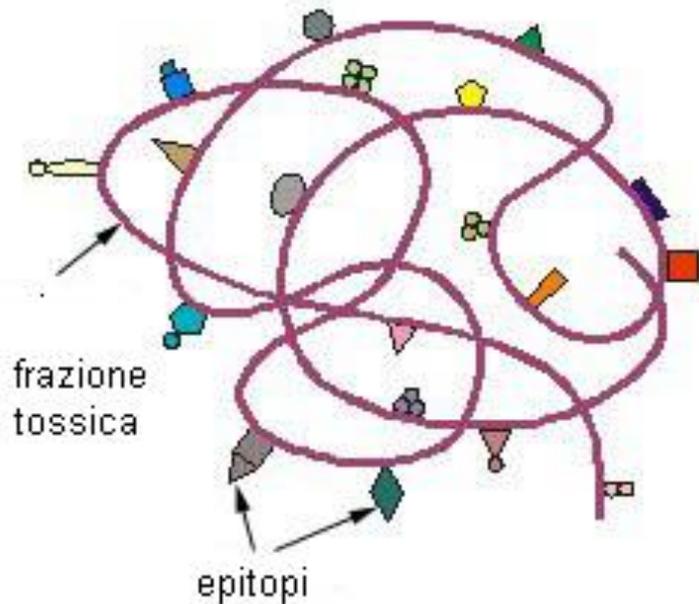
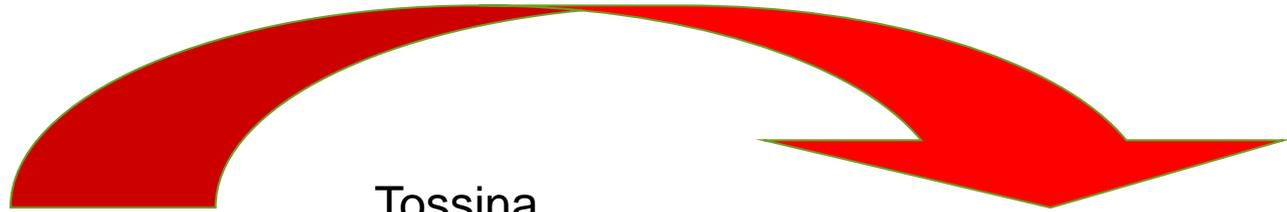
- Costituiti non dall'intero microrganismo ma solo da alcuni antigeni
 - Purificati a partire da colture di microrganismi
 - Prodotti in ospiti eterologhi mediante le tecniche del DNA ricombinante (vaccini ricombinanti)
 - Ottenuti mediante sintesi chimica come nel caso dei peptici sintetici
- Più sicuri rispetto ai vaccini basati su virus intero
- Meno immunogenici rispetto ai vaccini basati su virus intero
 - Impiego di adiuvanti per stimolare una risposta immunitaria efficace

VACCINI A SUBUNITÀ: ESEMPIO

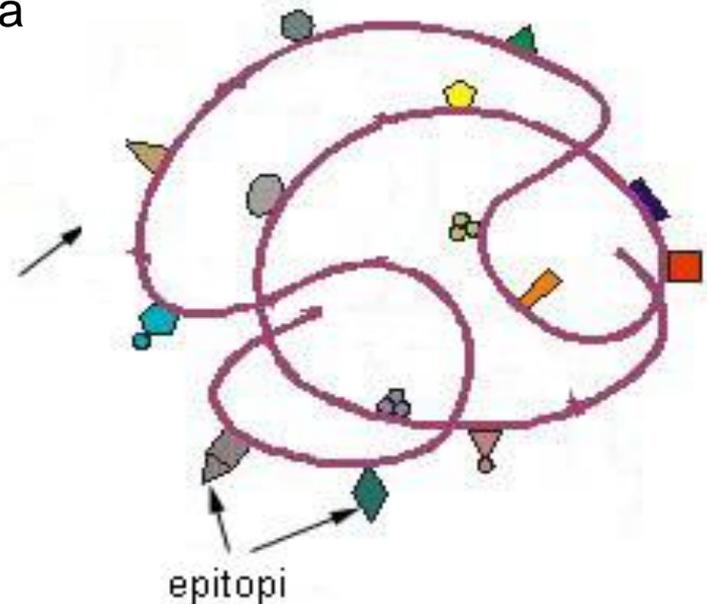


VACCINI CON TOSSOIDI

Agenti chimici e/o fisici



Tossina detossificata che tuttavia conserva integra la capacità immunizzante; viene anche chiamata anatossina.



L'EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE

- Le vaccinazioni vanno considerate uno degli interventi più efficaci di prevenzione primaria delle malattie infettive, giudicato *secondo solo alla potabilizzazione dell'acqua*
- Possono essere considerati il più efficace degli interventi in campo medico mai scoperti dall'uomo
- I vaccini prevengono più di 2,5 milioni di morti ogni anno



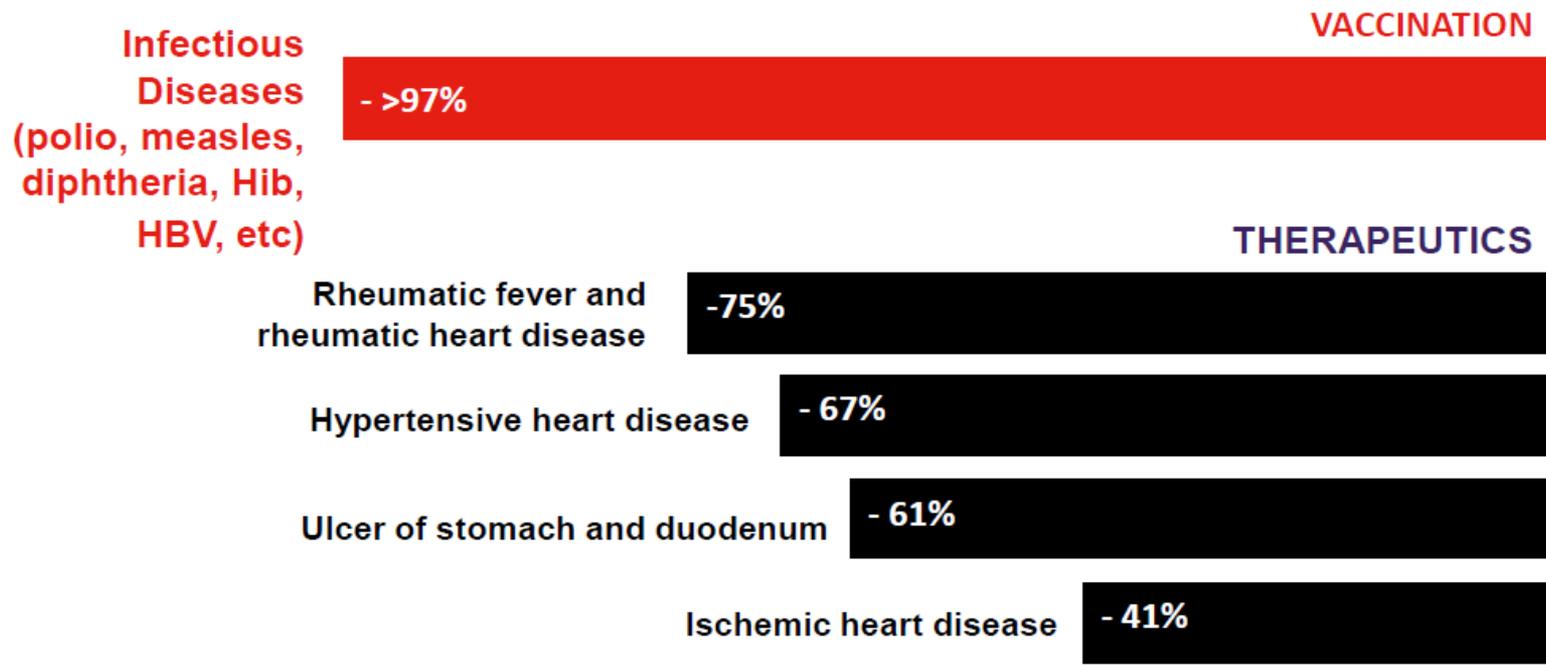
Plotkin SL and Plotkin SA. Chapter one. In: Plotkin and Orenstein. Vaccines 2008

Ward B.: "Vaccine events in the new millennium: is there reason for concern?" Bull. Wld. Health Org., 78: 205-215, 2000

World health statistics report 2008. Geneva, World Health Organization, 2008

L'EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE

Riduzione della mortalità dovuta a malattie prevenute o trattate con farmaci innovativi, 1965 – 1999:



• Source: EFPIA 1999 – 2002

RIDUZIONE DELLA MORBOSITÀ NEGLI USA

MALATTIA	Morbosità annuale 20° secolo†	Casi notificati nel 2011††	Diminuzione percentuale
Vaiolo	29,005	0	100%
Difterite	21,053	0	100%
Morbillo	530,217	212	> 99%
Parotite	162,344	370	> 99%
Pertosse	200,752	15,216	92%
Polio (paralitica)	16,316	0	100%
Rosolia	47,745	4	> 99%
Sindrome da Rosolia Congenita	152	0	100%
Tetano	580	9	98%
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	20,000	8*	> 99%

†Source: JAMA. 2007;298(18):2155-2163

†† Source: CDC. MMWR January 6, 2012;60(51):1762-1775. (provisional 2011 data)

* *Haemophilus influenzae* type b (Hib) < 5 years of age. An additional 14 cases of Hib are estimated to have occurred among the 237 reports of Hi (< 5 years of age) with unknown serotype.

https://www.cdc.gov/nchs/ppt/nchs2012/ss-21_roush.pdf

I VACCINI NEI PAZIENTI CRONICI

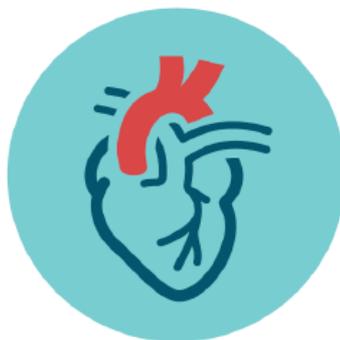
I vaccini sono fondamentali per la protezione delle persone affette da patologie croniche.

Riducono l'incidenza di altre malattie e relative complicazioni che spesso possono essere fatali per questi pazienti.

Alcuni risultati della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti cronici:

- 28%

Riduzione dei decessi nei diabetici



- 50%

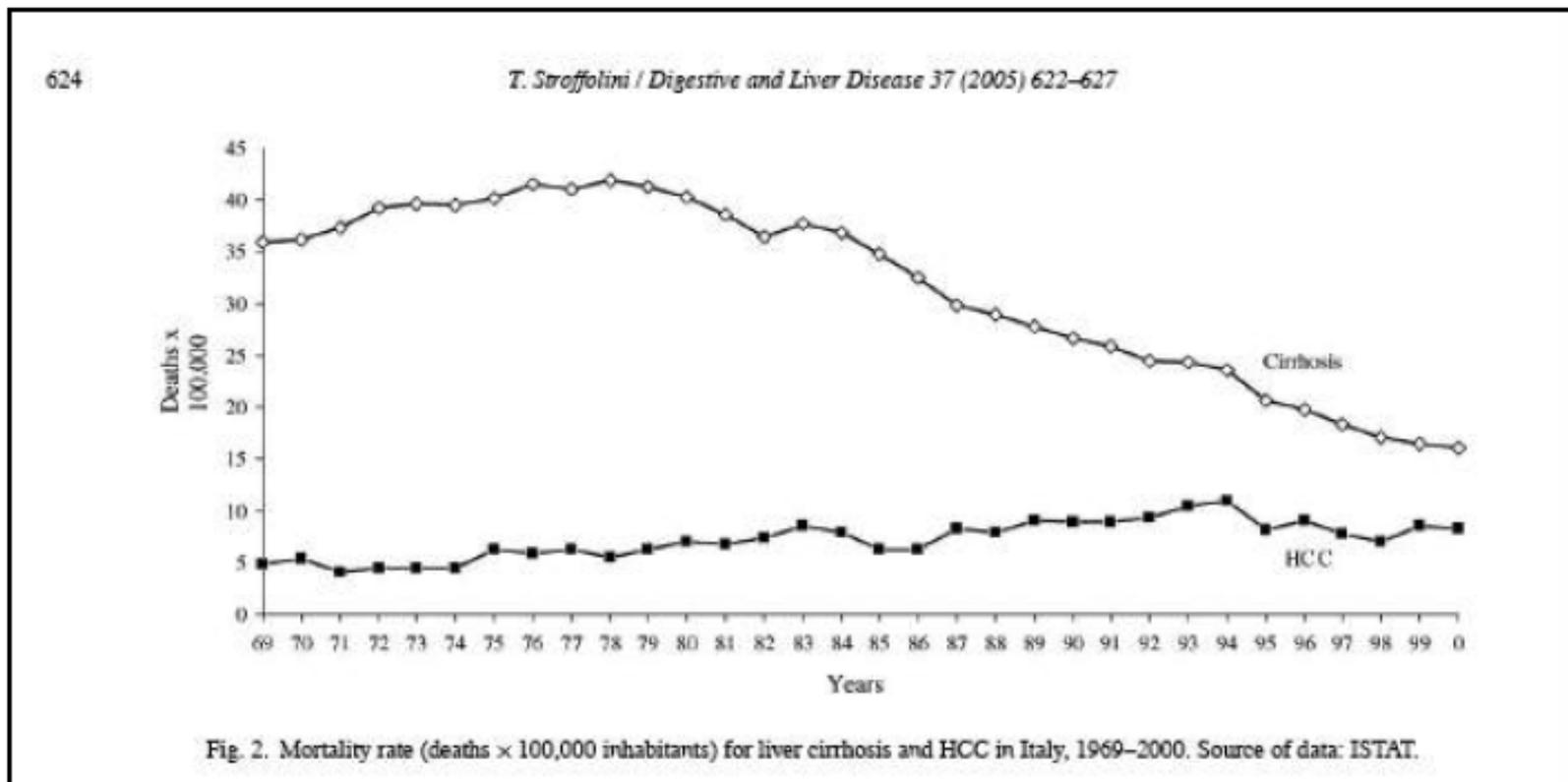
Riduzione di fenomeni cardiaci

- 24%

Riduzione del rischio di Ictus



VACCINI ANTI HVB E MALATTIE EPATICHE



Tumore del fegato HBsAg +: 12.5% nel 1992, 11.5% nel 1997, 12.3% nel 2001 (l'impatto si vedrà a 20-30 anni da inizio vaccinazione)

Epatiti croniche HBsAg +: 44% nel 1980, 34.2% nel 1989, 9.2% nel 2001 (impatto già visibile dopo 10 anni)

VACCINI E RESISTENZA ANTIMICROBICA

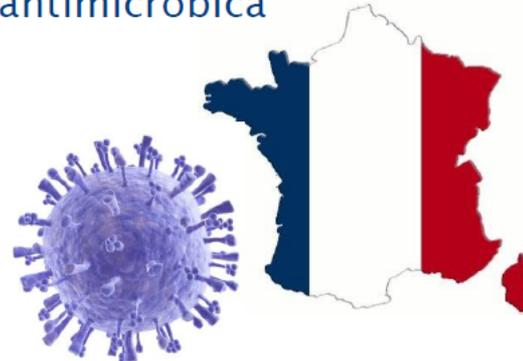
I vaccini sono un valido strumento per la lotta globale contro la resistenza antimicrobica:

- aiutano a ridurre l'uso improprio di antibiotici;
- prevengono lo sviluppo di batteri resistenti.



1.5
miliardi di euro
sono spesi ogni anno
in Europa a causa
della resistenza
antimicrobica

In Francia l'uso del vaccino anti-pneumococcico ha contribuito a ridurre l'utilizzo di antibiotici dal 49,7% al 27%

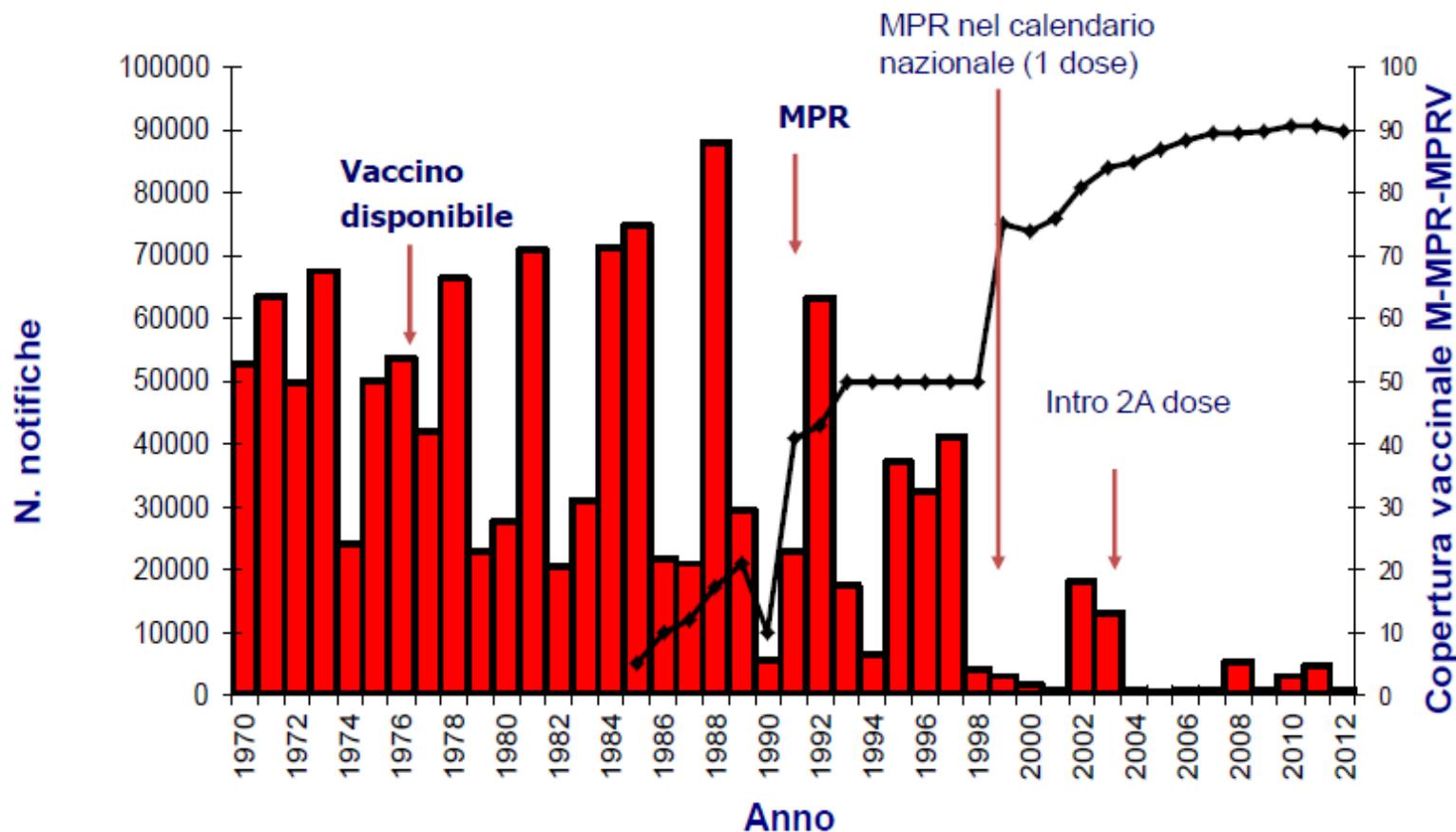


IL VALORE ECONOMICO DEI VACCINI



L'importanza delle coperture vaccinali

Notifiche annuali di morbillo e copertura vaccinale entro 2 anni di età, Italia 1970-2012



Fonte dati: notifiche obbligatorie (Min. Salute) e sistema di sorveglianza speciale morbillo (CNESPS-ISS)



Morbillo in Italia: bollettino settimanale



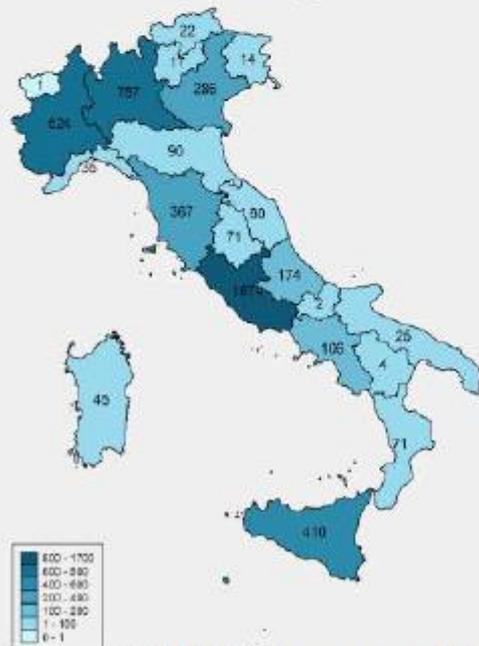
Aggiornamento del 12 dicembre 2017

Settimana di riferimento: 4 - 10 dicembre 2017 (W49)

Fonte: Sistema di Sorveglianza Integrata Morbillo e Rosolia

I dati pubblicati possono subire delle variazioni da una settimana all'altra a seguito di nuove segnalazioni e/o validazioni dei casi precedentemente segnalati. In ogni nuovo numero del bollettino vengono aggiornati i dati di tutte le settimane precedenti a partire dal 1 gennaio 2017.

Casi per Regione



4.885 casi e **4** decessi
dall'inizio dell'anno

88% non vaccinati

6% vaccinati con 1 sola dose

35% almeno una complicanza

44% ricoverati

22% in pronto soccorso

315 casi tra operatori sanitari

Età mediana 27 anni

2017 (Epicentro: a cura del Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute)

VACCINI OBBLIGATORI

Per molto tempo, le vaccinazioni formalmente obbligatorie in Italia sono state quattro: **antidifterica** (Legge del 6 giugno 1939 n. 891 – Legge del 27 aprile 1981 n. 166); **antitetanica** (Legge del 20 marzo 1968 n. 419); **antipoliomielitica** (Legge del 4 febbraio 1966 n. 51); **anti-epatite virale B** (Legge del 27 maggio 1991 n. 165).

Le 4 **Vaccinazioni obbligatorie:**



Difterite: 3 dosi entro il **primo anno** di vita (3°, 5°, 11° mese),
quarta dose tra i **5,6 anni**.

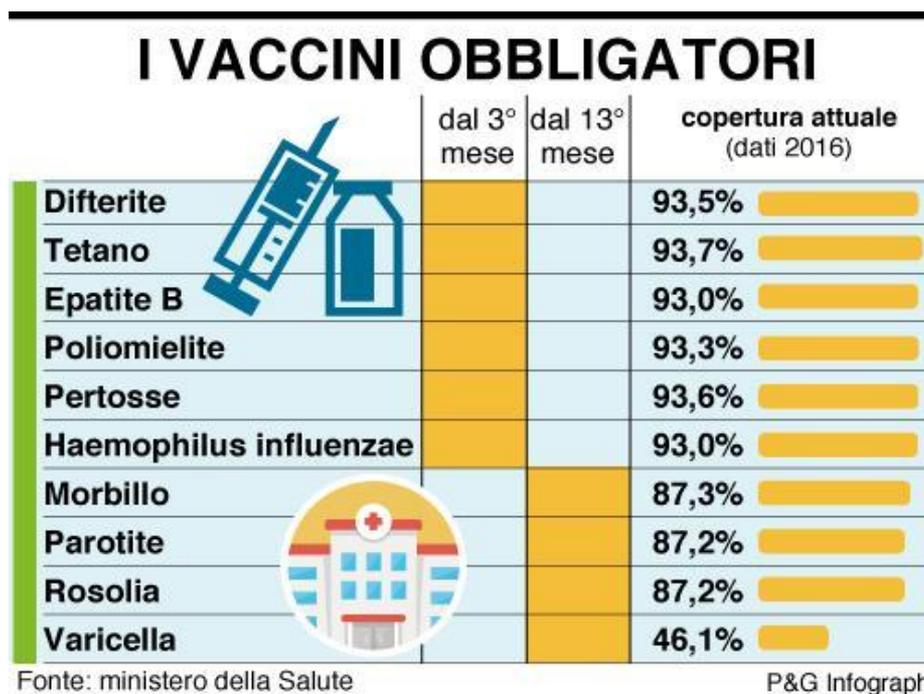
Poliomelite: 3 dosi entro il **primo anno** di vita (3°, 5°, 11° mese),
quarta dose entro i **3 anni**.

Tetano: 3 dosi entro il **primo anno** di vita (3°, 5°, 11° mese),
quarta dose tra i **5,6 anni**.

Epatite B: 3 dosi entro il **primo anno** di vita (3°, 5°, 11° mese).

VACCINI OBBLIGATORI

DECRETO-LEGGE 7 giugno 2017, n. 73 “Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale”, le vaccinazioni obbligatorie, secondo le indicazioni del Calendario allegato al Piano nazionale di prevenzione vaccinale vigente (età 0-16 anni)



IL CALENDARIO VACCINALE DEL PIANO NAZIONALE DI PREVENZIONE VACCINALE 2017-2019 ([Link](#))

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti ad aumentato rischio	
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			(1)	
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV						
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B			Ep B								(2)	
Hib		Hib		Hib			Hib								(3)	
Pneumococco		PCV		PCV			PCV							PCV+PPSV	(4) ^^	
MPRV								MPRV		MPRV					(6) ^	
MPR								oppure MPR + V		oppure MPR + V					(5) *****	
Varicella															(6)^	
Meningococco C								Men C [§]			Men ACWY coniugato				(7)	
Meningococco B**^		Men B	Men B		Men B			Men B								
HPV											HPV [°] : 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)				(8)	
Influenza														1 dose all'anno	(9) **	
Herpes Zoster														1 dose#	(10)	
Rotavirus		Rotavirus## (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)														
Epatite A															(11)	

IL CALENDARIO VACCINALE DEL PIANO NAZIONALE DI PREVENZIONE VACCINALE 2017-2019

1. Mantenere lo stato polio-free
2. Raggiungere lo stato morbillo-free e rosolia-free
3. Garantire l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni nelle fasce d'età e popolazioni a rischio indicate
4. Aumentare l'adesione consapevole alle vaccinazioni nella popolazione generale, anche attraverso la conduzione di campagne di vaccinazione per il consolidamento della copertura vaccinale
5. Contrastare le disuguaglianze, promuovendo interventi vaccinali nei gruppi di popolazioni marginalizzati o particolarmente vulnerabili
6. Completare l'informatizzazione delle anagrafi vaccinali
7. Migliorare la sorveglianza delle malattie prevenibili con vaccinazione
8. Promuovere, nella popolazione generale e nei professionisti sanitari, una cultura delle vaccinazioni coerente con i principi guida del presente Piano
9. Sostenere, a tutti i livelli, il senso di responsabilità degli operatori sanitari, dipendenti e convenzionati con il SSN, e la piena adesione alle finalità di tutela della salute collettiva,
10. Attivare un percorso di revisione e standardizzazione dei criteri per l'individuazione del nesso di causalità ai fini del riconoscimento dell'indennizzo, ai sensi della legge 210/1992, per i danneggiati da vaccinazione
11. Favorire, attraverso una collaborazione tra le Istituzioni Nazionali e le Società Scientifiche, la ricerca e l'informazione scientifica indipendente sui vaccini.

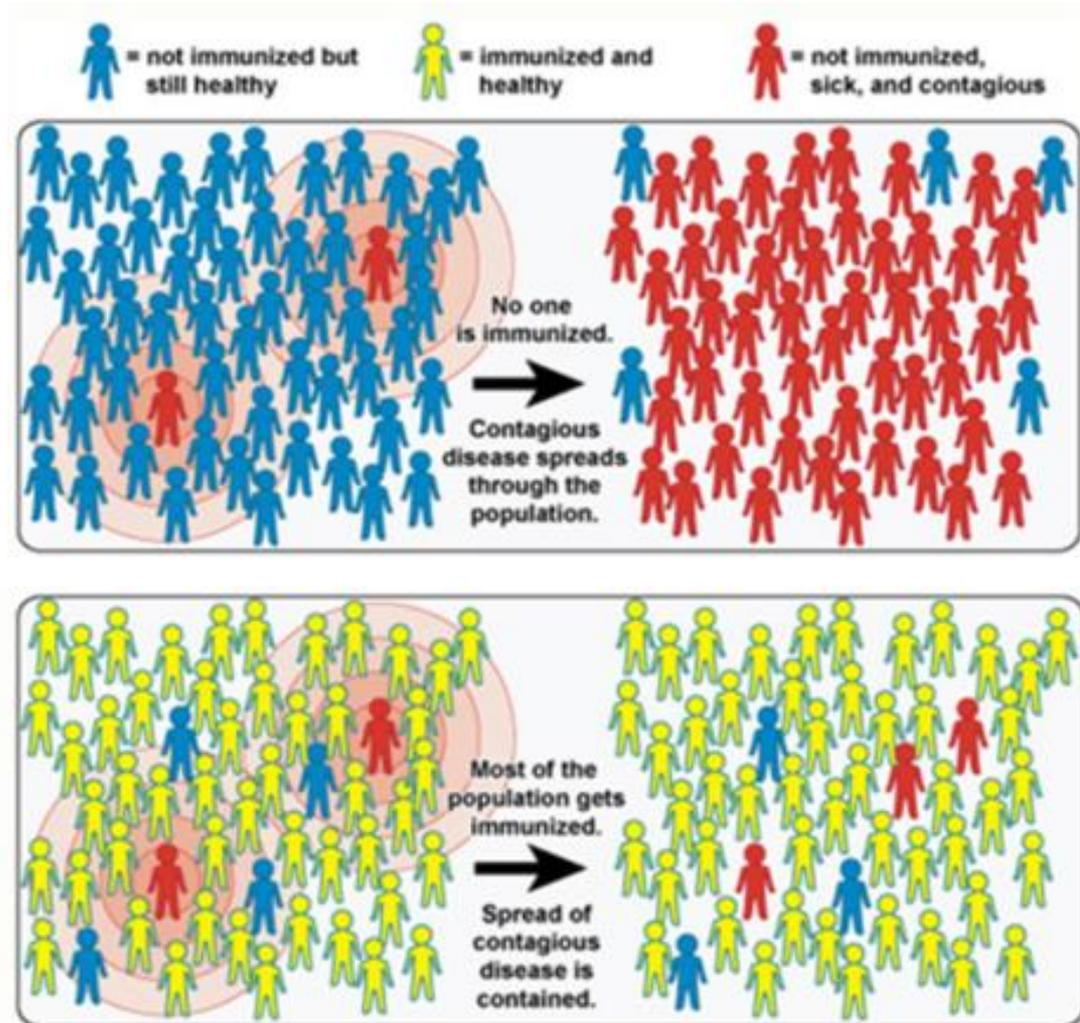
HERD IMMUNITY -1-

The term “herd immunity” is widely used but carries a variety of meanings:

- *to describe the proportion immune among individuals in a population.*
- *with reference to a particular **threshold proportion** of immune individuals that should lead to a decline in incidence of infection*
- *pattern of immunity that should protect a population from invasion of a new infection.*

A common implication is that the risk of infection among susceptible individuals in a population is reduced by the presence and proximity of immune individuals.

HERD IMMUNITY -2-



R_0 E IMMUNITÀ DI GREGGE (HERD IMMUNITY)

Grazie all' R_0 è possibile con buona approssimazione derivare la percentuale di popolazione da immunizzare necessaria a impedire la trasmissione dell'infezione. Maggiore l' R_0 più alta la percentuale.

Disease	R0	Threshold (%)
Mumps	4-7	75–86
Polio	5-7	80–86
Smallpox	5-7	80–85
Diphtheria	6-7	85
Rubella	6-7	83–85
Pertussis	12-17	92–94
Measles	12-18	83–94

R_0 E IMMUNITÀ DI GREGGE (HERD IMMUNITY)

La vaccinazione riduce la trasmissione dell'infezione riducendo la percentuale di soggetti suscettibili in una popolazione e aumentando, di conseguenza, il numero di soggetti immunizzati.

La proporzione di soggetti immunizzati ($1-X$) in una popolazione viene definita immunità di gregge (*Herd immunity* [HI]). Maggiore è l'HI, meno probabile che un caso infetto possa entrare in contatto con un individuo suscettibile.

Ad una certa proporzione chiamata *Herd Immunity Threshold* [HIT] ogni caso sarà in grado di trasmettere l'infezione solo ad un altro caso.

L'HIT è pertanto la proporzione di popolazione immune necessaria per far sì che la malattia risulti stabile $R=1$, ossia in condizioni endemiche

R_0 E IMMUNITÀ DI GREGGE (HERD IMMUNITY)

Poiché $R = R_0$ per X e $HI = 1 - X$, in condizioni endemiche quando $R = 1$ (ovvero al HIT)

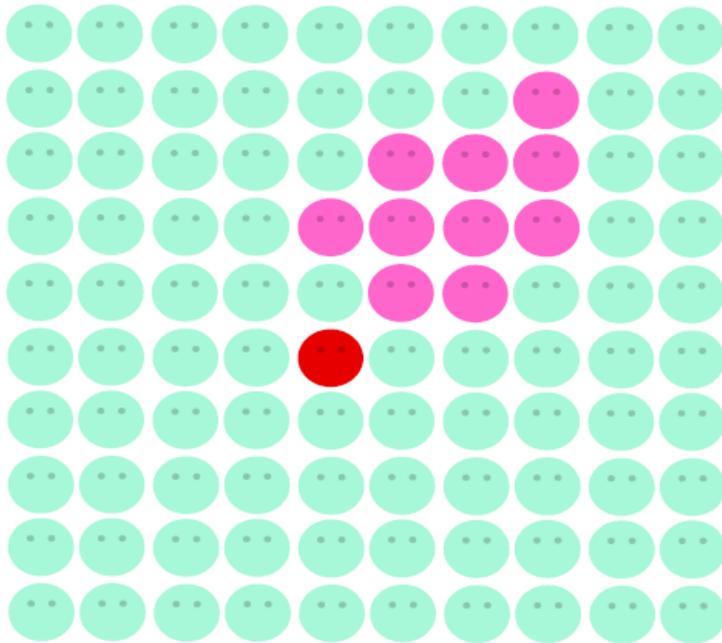
$$\text{HIT} = 1 - (1/R_0) = (R_0 - 1)/R_0$$

Esempio, R_0 per morbillo è stimato a 9

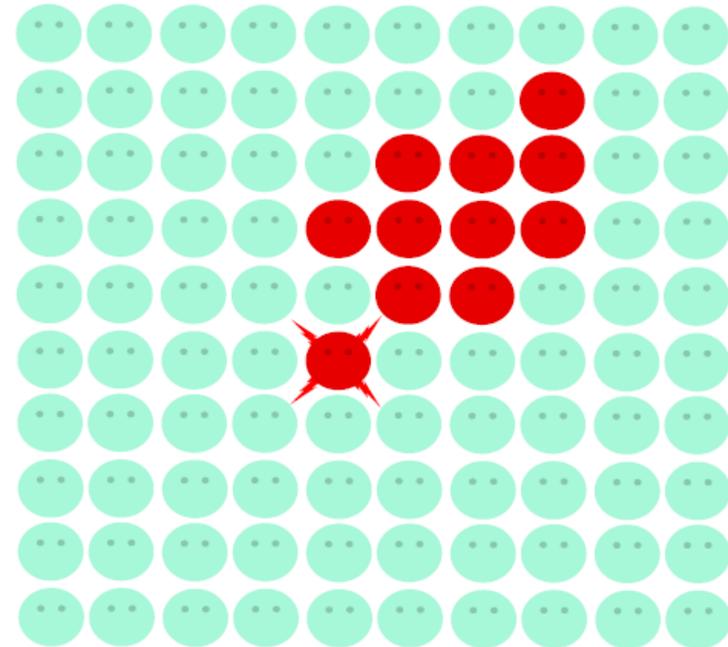
$$\text{Herd Immunity Threshold [HIT]} = (9 - 1)/9 = 0.89$$

Quindi, abbiamo bisogno di un tasso di copertura vaccinale dell'89% affinché si possano verificare epidemie maggiori

HERD IMMUNITY -4-



Se un medico non vaccina, i soggetti sensibili si raggruppano nello stesso ambito territoriale

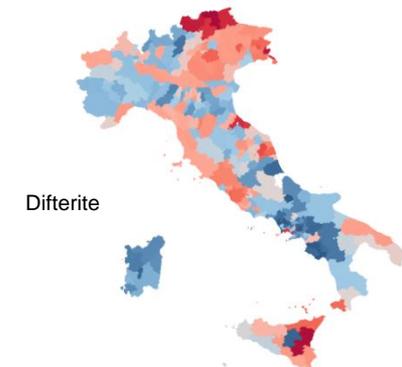


Pertanto, anche se il tasso di vaccinazione totale è superiore a quello necessario, in quella specifica area l'Herd Immunity non viene raggiunta.

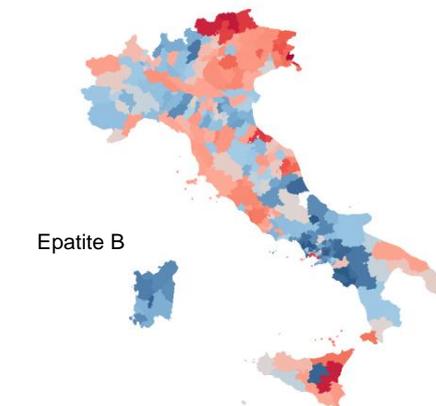
E' quindi importante valutare il tasso di copertura vaccinale su aree geografiche anche molto ristrette.

COPERTURE VACCINALI A 24 MESI (31/12/2017)

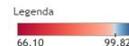
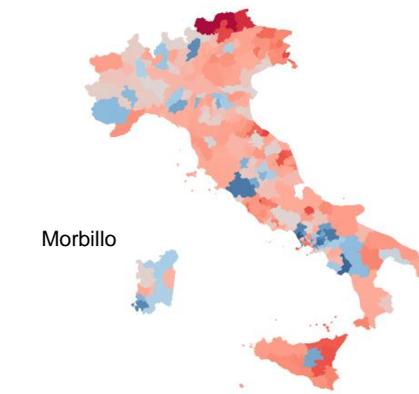
Difterite



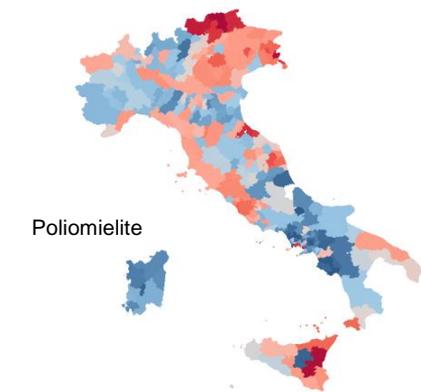
Epatite B



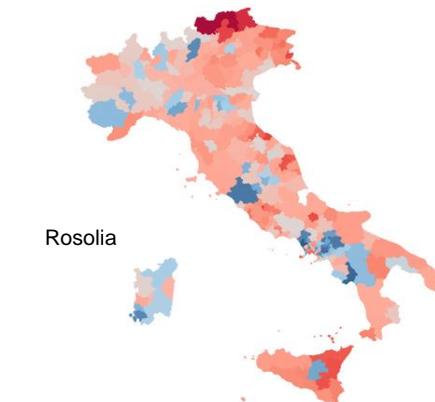
Morbillo



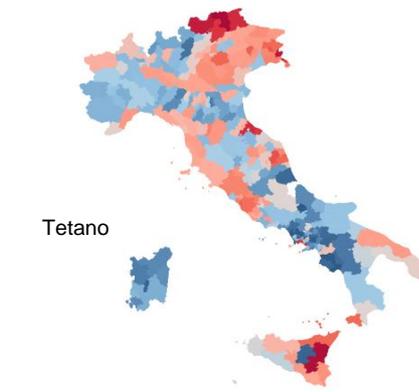
Poliomielite



Rosolia



Tetano



VACCINE HESITANCY

Mentre la maggior parte delle persone decidono di vaccinarsi...



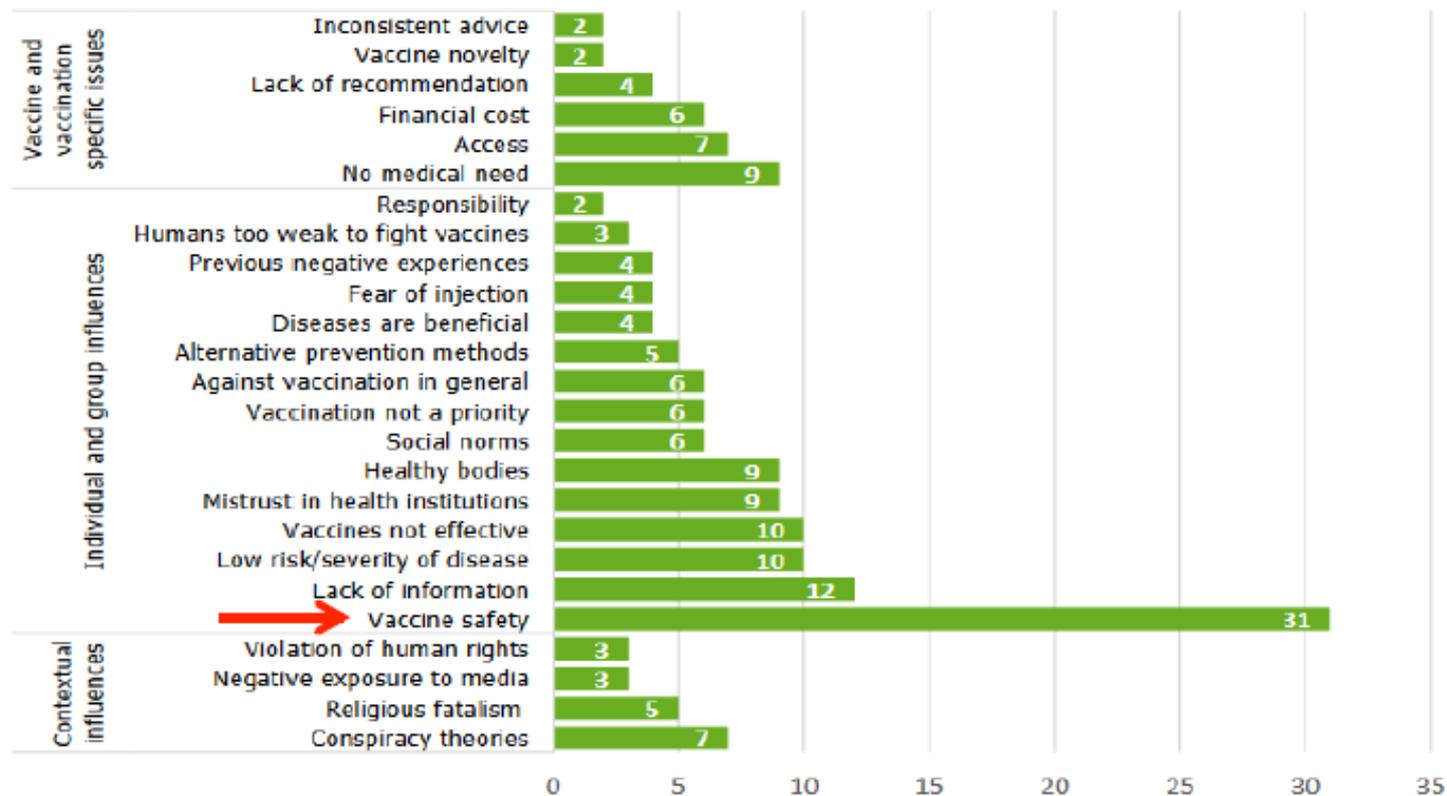
... alcuni gruppi di individui ritardano o rifiutano il vaccino!

VACCINE HESITANCY

“A behaviour, influenced by a number of factors including issues of **confidence** [do not trust vaccine or provider], **complacency** [do not perceive a need for a vaccine, do not value the vaccine], and **convenience** [access]”

The main key determinants of hesitancy documented in Europe

Figure 2. Determinants of vaccine hesitancy by category and number of times recorded



VACCINE SAFETY

Reazione nociva e non intenzionale ad un medicinale impiegato alle dosi e secondo uno schema posologico raccomandato dalla scheda tecnica. Per i vaccini le reazioni anafilattiche possono essere causa degli eventi più severi

In uno studio sono stati identificati 33 casi confermati di anafilassi innescata dalla vaccinazione, che si sono verificati a seguito della somministrazione di 25.173.965 dosi di vaccino. Il tasso di anafilassi è stato pari a 1.31 (95% CI, 0,90-1,84) casi per milione di dosi.

Nei 33 bambini non si sono verificati decessi e solo 1 (3%) è stato ricoverato per anafilassi grave.

Morbillo

Complicanze della malattia e eventi avversi della vaccinazione



Malattia: complicanze

- **Otite media 7-9%**
- **Polmonite 1-6%**
- **Diarrea 6%**
- **Encefalite 1/1.000**
- **Panencefalite subacuta sclerosante (PESS) 1/100.000**
- **Morte 1/1000 - 1/10.000 (nei paesi in via di sviluppo 5-15%)**

Vaccinazione: eventi avversi

- **Febbre >39°C (7-12 gg. dopo vacc.) 5-15%**
- **Rash cutaneo 5%**
- **Porpora trombocitopenica 1/30.000**
- **Encefalite 1/1-2,5 milioni (nessun aumento di rischio di sequele permanenti – aumento del rischio non dimostrato)**
- **S. di Guillain-Barré: nessuna evidenza di aumentato rischio**
- **Morbo di Crohn e Colite Ulcerosa: non dimostrata alcuna associazione causale**

Se il dato sul rischio di encefalite è vero la probabilità che un medico che vaccina 10 bambini al giorno veda un tale evento è, in media, di circa 1 ogni 400 anni....

COVID-19 VACCINE SAFETY

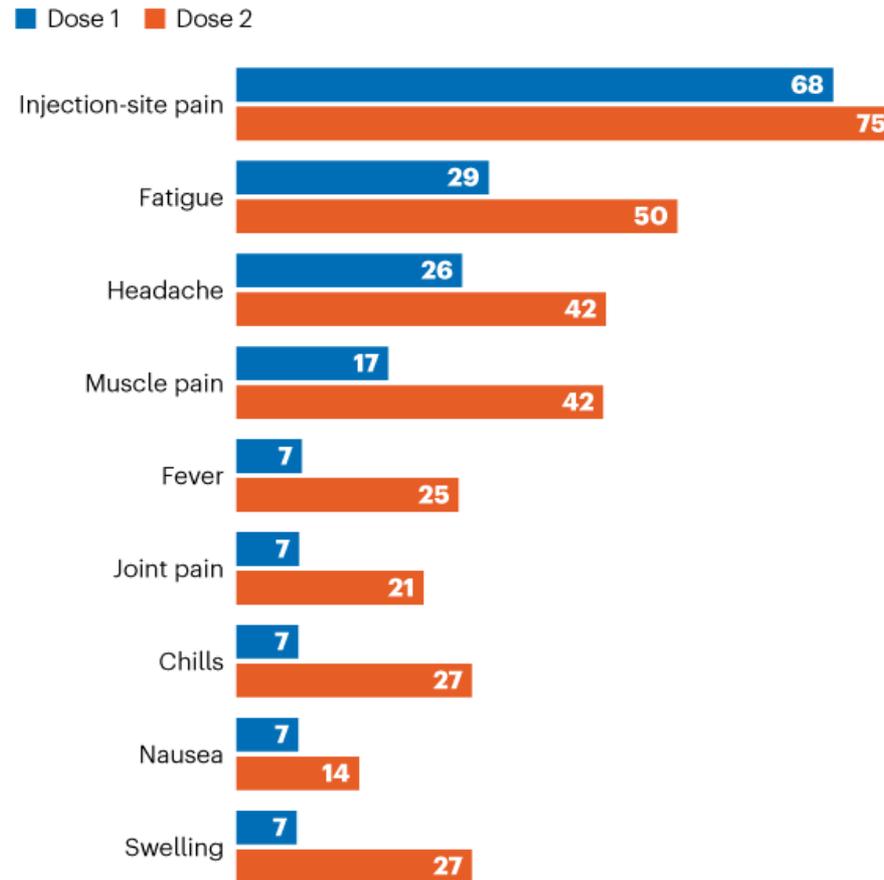
JAMA Insights

Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021

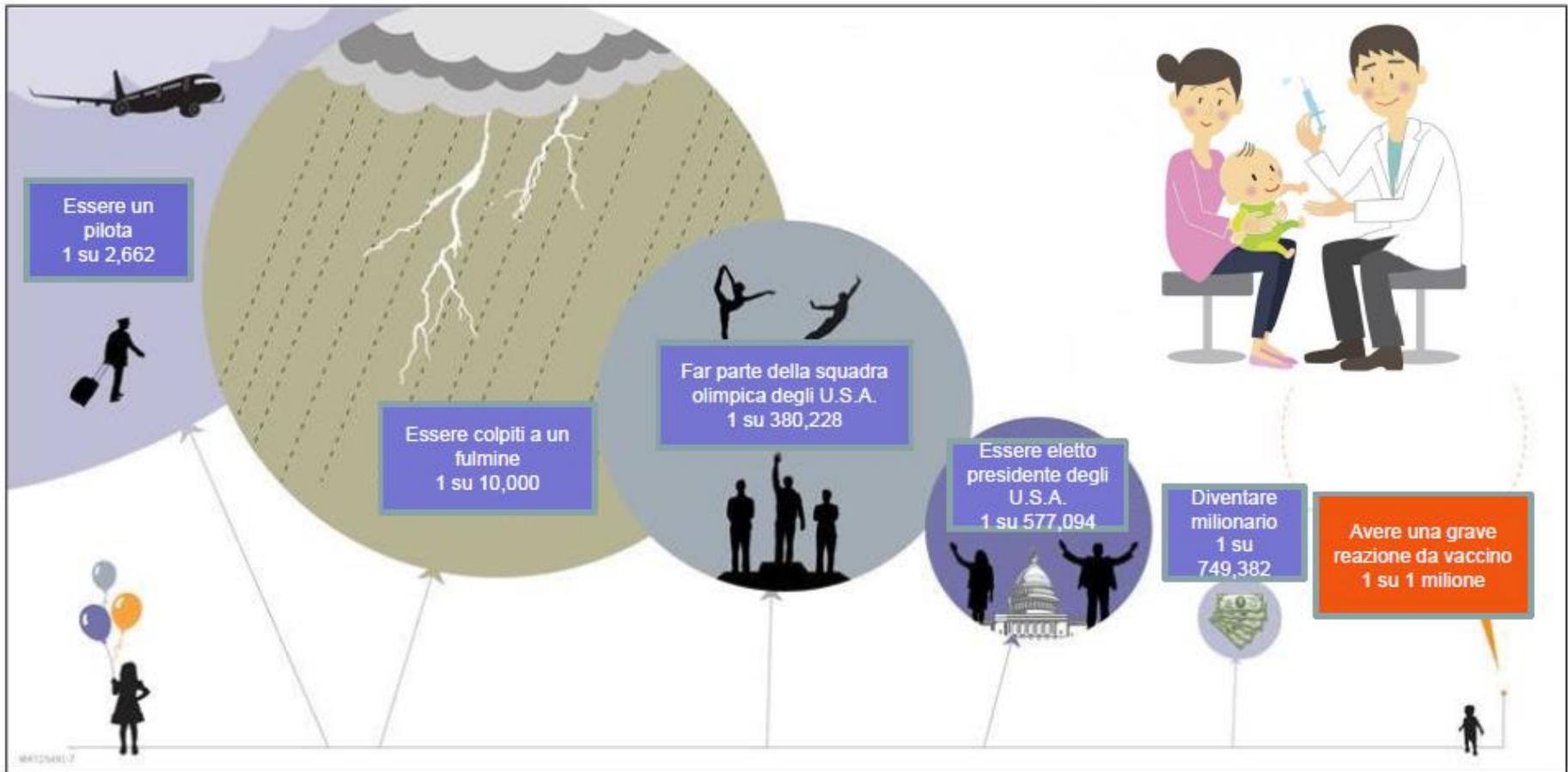
Table. Characteristics of Reported Cases of Anaphylaxis Following Receipt of Pfizer-BioNTech (9 943 247 Doses) and Moderna (7 581 429 Doses) COVID-19 Vaccines—Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS), US, December 14, 2020-January 18, 2021

Characteristics	No. (%) of cases	
	Pfizer-BioNTech (n = 47)	Moderna (n = 19)
Age, median (range), y	39 (27-63) ^a	41 (24-63)
Female sex	44 (94)	19 (100)
Minutes to symptom onset, median (range)	10 (<1-1140 [19 h]) ^b	10 (1-45)
Symptom onset, min		
≤15	34 (76) ^b	16 (84)
≤30	40 (89) ^b	17 (89)
Reported history ^c		
Allergies or allergic reactions	36 (77)	16 (84)
Prior anaphylaxis	16 (34)	5 (26)
Vaccine dose		
First	37	17
Second	4	1
Unknown	6	1
Brighton Collaboration case definition level ^d		
1	21 (45)	10 (52)
2	23 (49)	8 (43)
3	3 (6)	1 (5)
Anaphylaxis reporting rate (cases per million doses administered)	4.7	2.5

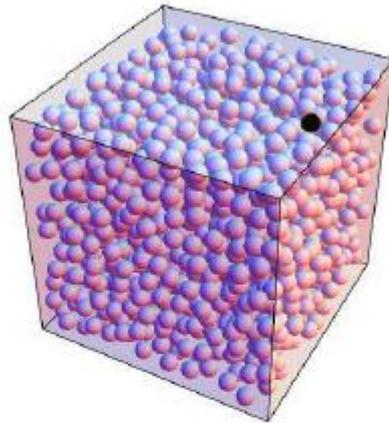
COVID-19 VACCINE SAFETY



RISCHIO E PROBABILITÀ



Vaccini multipli possono sopraffare o indebolire il sistema immunitario??



Ogni bambino sano ha la capacità teorica di rispondere a 5.000-10.000 stimoli contemporaneamente, e si stima che 10 antigeni impegnino circa 1 millesimo del suo sistema immunitario

Vaccini e autismo: com'è nata l'ipotesi di una associazione?

- Studio Wakefield 1998 pubblicato su Lancet
- Descrizione di 12 bambini riferiti per diarrea o dolore addominale, di cui 8 avevano, secondo quanto riferito nell'articolo, presentato sintomi di autismo dopo la vaccinazione con MPR



Brian Deer. *How the case against the MMR vaccine was fixed* BMJ 2011;342:c5347

THE LANCET

Volume 375, Number 9211, Page 1311, 24 October 2010

Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

L'associazione è soltanto temporale; gli autori scrivono

....Noi non abbiamo dimostrato associazione tra vaccino del morbillo, parotite e rosolia e la sindrome autismo + enterocolite descritta. Studi virologici ci aiuteranno a chiarire il punto...

Su cosa si basa allora la loro ipotesi?

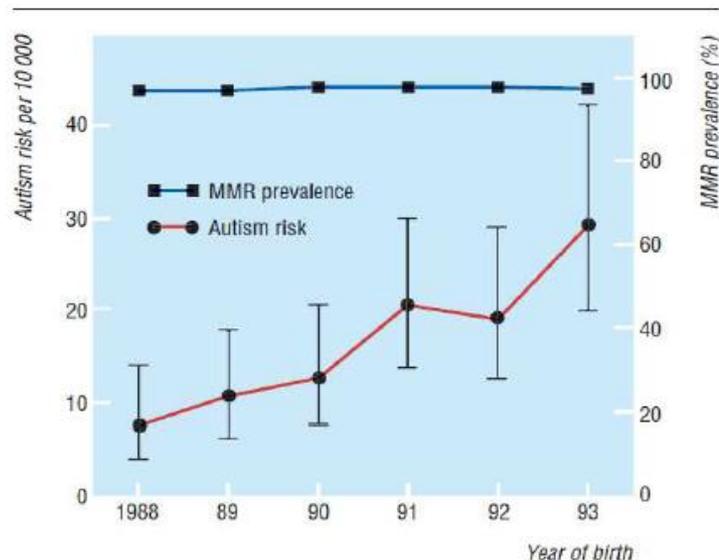
- 1) Il fatto che la vaccinazione precedesse la manifestazione dei sintomi
- 2) Il fatto che molti virus selvaggi (tra cui morbillo e rosolia, herpes, enterovirus, mononucleosi ecc.) possono indurre encefalite

Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis

James A Kaye, Maria del Mar Melero-Montes, Hershel Jick

BMJ

BMJ 2001;322:460-3



Four year risk of autism (with 95% confidence intervals) among boys aged 2 to 5 years and prevalence of MMR vaccine, by annual birth cohort

bambini 0-12 anni
Per un totale di 3.092.742 anni di vita studiati

I casi di autismo sono aumentati progressivamente tra il 1988 e il 1993, mentre la vaccinazione MPR è rimasta invariata, circa al 95%

Conclusione: non esiste rapporto tra autismo e vaccinazione MPR

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 347

NOVEMBER 7, 2002

NUMBER 19



A POPULATION-BASED STUDY OF MEASLES, MUMPS, AND RUBELLA VACCINATION AND AUTISM

KREESTEN MELDGAARD MADSEN, M.D., ANDERS HVIID, M.Sc., MOGENS VESTERGAARD, M.D., DIANA SCHENDEL, Ph.D.,
JAN WOHLFAHRT, M.Sc., POUL THORSEN, M.D., JØRN OLSEN, M.D., AND MADS MELBYE, M.D.



Studio condotto
su tutti i bambini
della Danimarca
tra il 1991 e 1998

537.303 bambini → 440.655 (82.0%) vaccinati con MMR
→ 96.648 (18.0%) non vaccinati

Il rischio di sviluppare autismo è minore tra i vaccinati rispetto ai non vaccinati anche se non in modo statisticamente significativo

Conclusioni

Questo studio fornisce una forte evidenza contro l'ipotesi che la vaccinazione MPR causi l'autismo.

- Difetti metodologici dello studio (es. serie di casi, assenza di controlli, solo 12 bambini)
- Numerosi fatti sono stati alterati dall'autore per supportare i risultati dello studio:
 - 3/9 bambini non avevano diagnosi di autismo
 - 5/12 bambini riportavano problemi dello sviluppo cognitivo antecedenti alla vaccinazione
 - falsificate date di inizio dei sintomi comportamentali
 - sono stati alterati i risultati istopatologici del colon
 - i soggetti erano stati reclutati attraverso gruppi di persone contrari alla vaccinazione MPR
- Studio distorto da interessi economici

Jejunocolonic lymphoid nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

A J Wakefield, S H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, M Berelowitz, A P Dhillon, M A Thomson, P Harvey, A Valentine, S E Davies, J A Walker-Smith

Summary

Background We investigated a consecutive series of children with chronic enterocolitis and regressive developmental disorder.

Methods 12 children (mean age 6 years [range 3–10], 11 boys) were referred to a paediatric gastroenterology unit with a history of normal development followed by loss of acquired skills, including language, together with diarrhoea and abdominal pain. Children underwent gastroenterological, neurological, and developmental assessment and review of developmental records. Ileocolonoscopy and biopsy sampling, magnetic-resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG), and lumbar puncture were done under sedation. Barium follow-through radiography was done where possible. Biochemical, haematological, and immunological profiles were examined.

Findings Onset of behavioural symptoms was associated by the parents, with measles, mumps, and rubella vaccination in eight of the 12 children, with measles infection in one child, and otitis media in another. All 12 children had intestinal abnormalities ranging from lymphoid nodular hyperplasia to granulomatous inflammation. Histology showed patchy chronic inflammation in 11 children and reactive jejunal lymphoid hyperplasia in seven, but no granulomas. Behavioural disorders included autism (nine), disintegrative psychosis (one), and possible postviral or vaccinal encephalitis (two). There were no focal neurological abnormalities and MRI and EEG tests were normal. Abnormal laboratory results were significantly raised urinary methylmalonic acid compared with age-matched controls (mean 0.3), low haemoglobin in four children, and low serum IgA in two children.

Interpretation We identified associated gastrointestinal disease and developmental regression in a group of previously normal children, which was generally associated in time with possible environmental triggers.

Lancet 1998; **351**: 637–41

See Commentary page

Inflammatory Bowel Disease Study Group, University Departments of Medicine and Histopathology (A J Wakefield FRCS, A Anthony MB, J Linnell PhD, A P Dhillon MRCPs, S E Davies MRCPs) and **the University Departments of Paediatric Gastroenterology** (S H Murch MB, D M Casson MRCP, M Malik MRCP, M A Thomson FRCP, J A Walker-Smith FRCP), **Child and Adolescent Psychiatry** (M Berelowitz FRCPs), **Neurology** (P Harvey FRCP), and **Radiology** (A Valentine FRCS), **Royal Free Hospital and School of Medicine, London NW3 2QG, UK**

Correspondence to: Dr A J Wakefield

Introduction

We saw several children who, after a period of apparent normality, lost acquired skills, including communication. They all had gastrointestinal symptoms, including abdominal pain, diarrhoea, and bloating and, in some cases, food intolerance. We describe the clinical findings, and gastrointestinal features, of these children.

Patients and methods

12 children, consecutively referred to the department of paediatric gastroenterology with a history of a pervasive developmental disorder with loss of acquired skills and intestinal symptoms (including abdominal pain, bloating and food intolerance), were investigated. All children were admitted to the ward for a week, accompanied by their parents.

Clinical investigations

We took histories including details of immunisations and exposure to infectious diseases, and assessed the children. In 11 cases the history was obtained by the senior clinician (JW-S). Neurological and psychiatric assessments were done by consultant staff (PH, MB) with HMS-4 criteria.¹ Developmental records included a review of prospective developmental records from parents, health visitors, and general practitioners. Four children did not undergo psychiatric assessment in hospital; all had been assessed professionally elsewhere, so these assessments were used as the basis for their behavioural diagnosis.

After bowel preparation, ileocolonoscopy was performed by SHM or MAT under sedation with midazolam and pethidine. Paired frozen and formalin-fixed mucosal biopsy samples were taken from the terminal ileum; ascending, transverse, descending, and sigmoid colons, and from the rectum. The procedure was recorded by video or still images, and were compared with images of the previous seven consecutive paediatric colonoscopies (four normal colonoscopies and three on children with ulcerative colitis), in which the physician reported normal appearances in the terminal ileum. Barium follow-through radiography was possible in some cases.

Also under sedation, cerebral magnetic-resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG) including visual, brain stem auditory, and sensory evoked potentials (where compliance made these possible), and lumbar puncture were done.

Laboratory investigations

Thyroid function, serum long-chain fatty acids, and cerebrospinal-fluid lactate were measured to exclude known causes of childhood neurodegenerative disease. Urinary methylmalonic acid was measured in random urine samples from eight of the 12 children and 14 age-matched and sex-matched normal controls, by a modification of a technique described previously.² Chromatograms were scanned digitally on computer, to analyse the methylmalonic-acid zones from cases and controls. Urinary methylmalonic-acid concentrations in patients and controls were compared by a two-sample *t* test. Urinary creatinine was estimated by routine spectrophotometric assay.

Children were screened for antiendomyxal antibodies and boys were screened for fragile-X if this had not been done

ma perché?

Una serie di articoli scritti da Brian Deer nel gennaio 2011 dimostrano in dettaglio che

Wakefield, in società con uno dei genitori dei bambini inclusi nello studio ha pianificato di lanciare un test diagnostico per l'enterocolite autistica

Wakefield ha dichiarato che il polverone sollevato dal caso e dalla paura dell'autismo porterà a loro un guadagno di 43 milioni di dollari all'anno. La gente, spaventata, chiederà di fare il test

SECRETS OF THE MMR SCARE

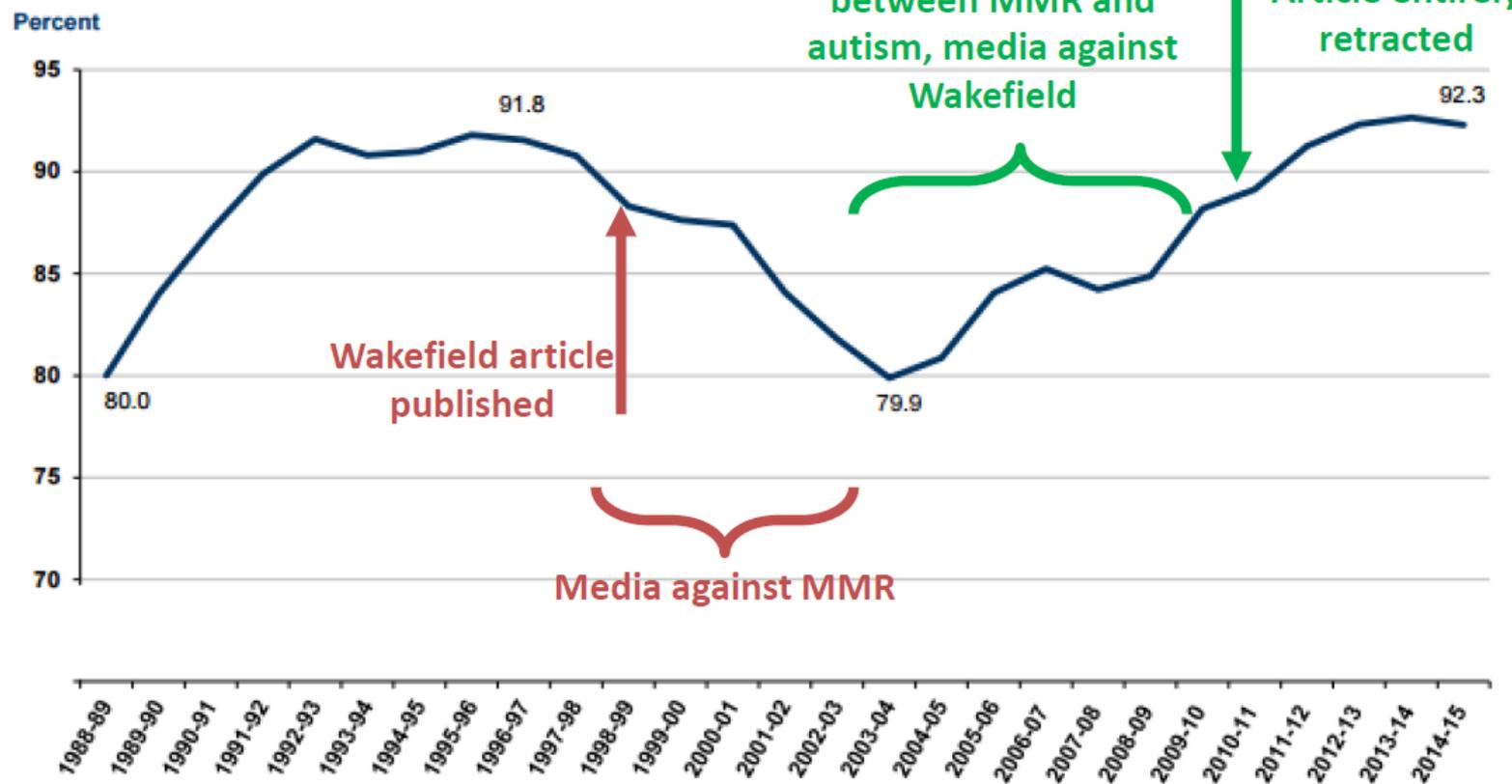
HOW THE VACCINE CRISIS
WAS MEANT TO MAKE MONEY

BMJ - 15 January 2011 – Volume 342

LA PERCEZIONE DEL RISCHIO PERSISTE A LUNGO!!

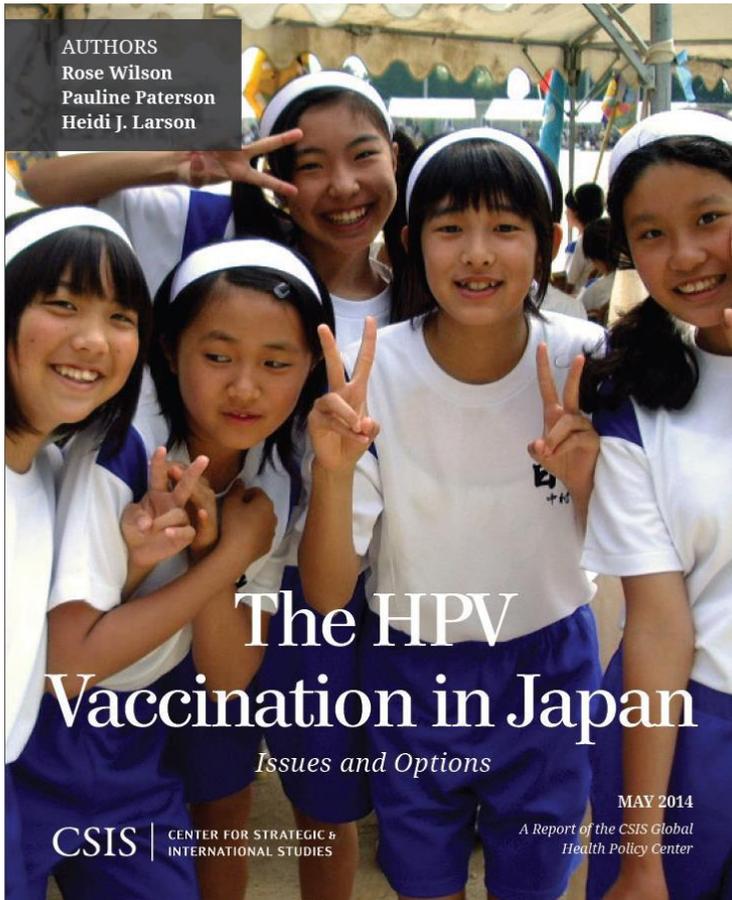
Figure 5: MMR1 coverage at 24 months¹⁵

England 1988-89 to 2014-15



2006 data as at 10th August 2006

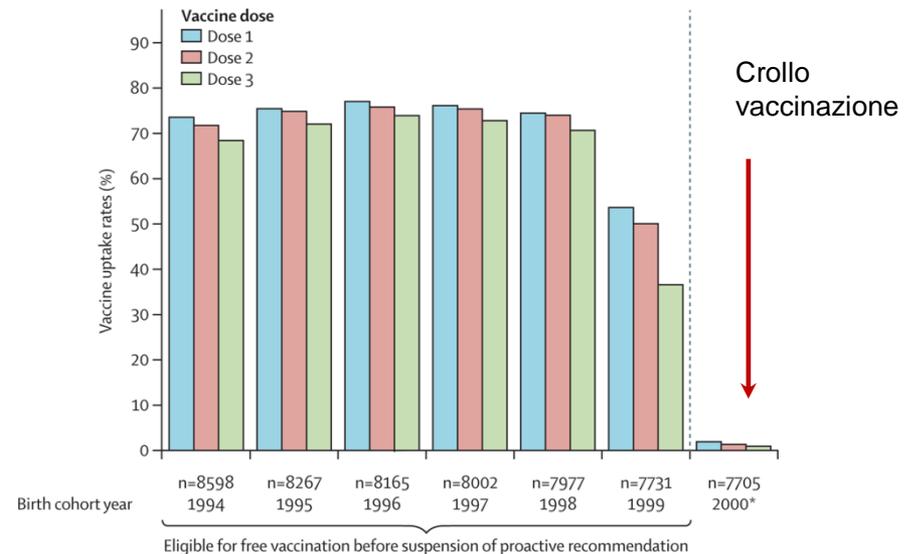
HPV VACCINATION CRISIS IN JAPAN



Concerns

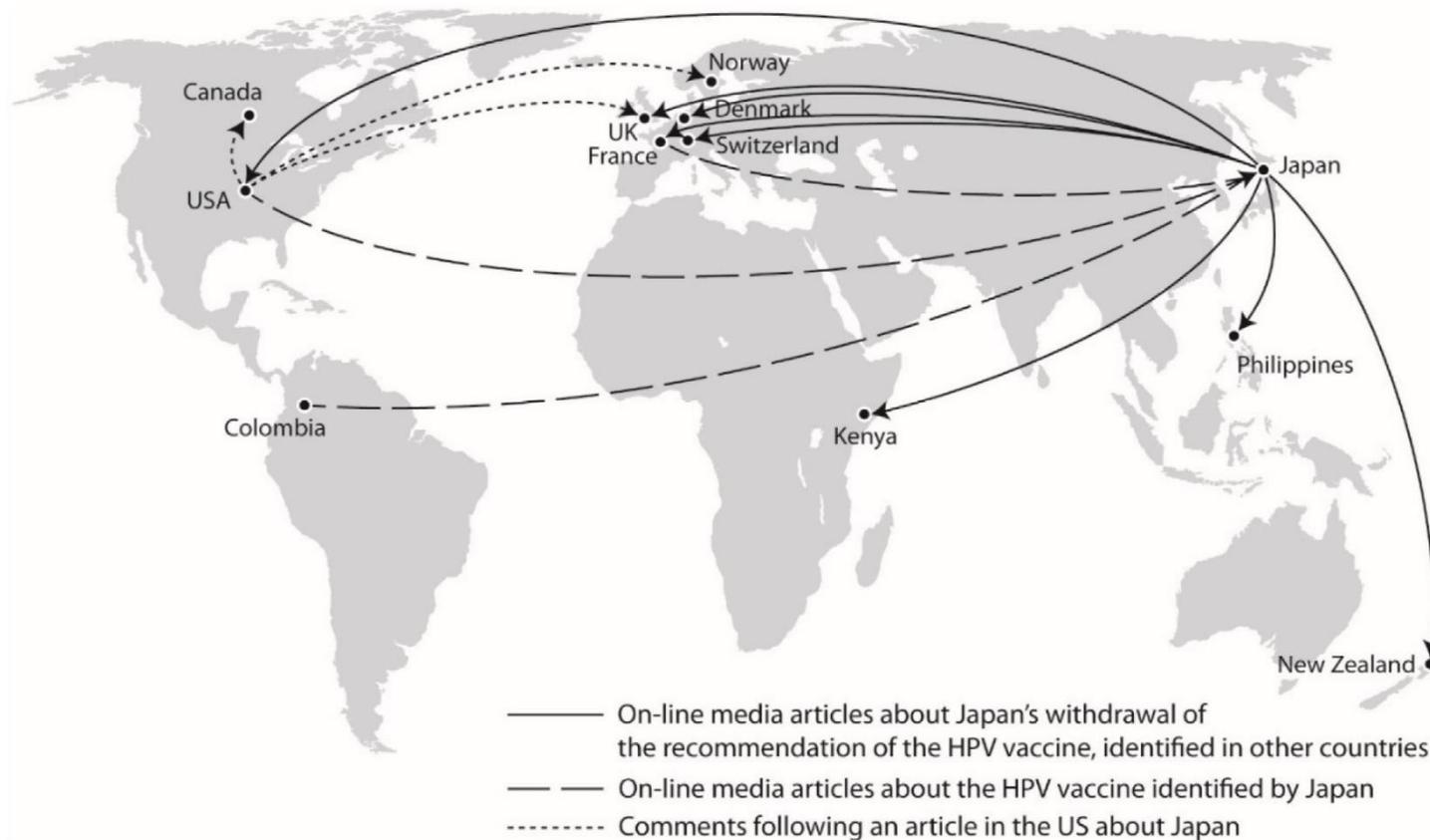
Side-effects (Convulsions, seizures, severe headaches, partial paralysis)

- Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare decision in June 2013 that HPV vaccine cannot be proactively recommended or promoted
- One-sided media coverage
- Compensation agreed for one family



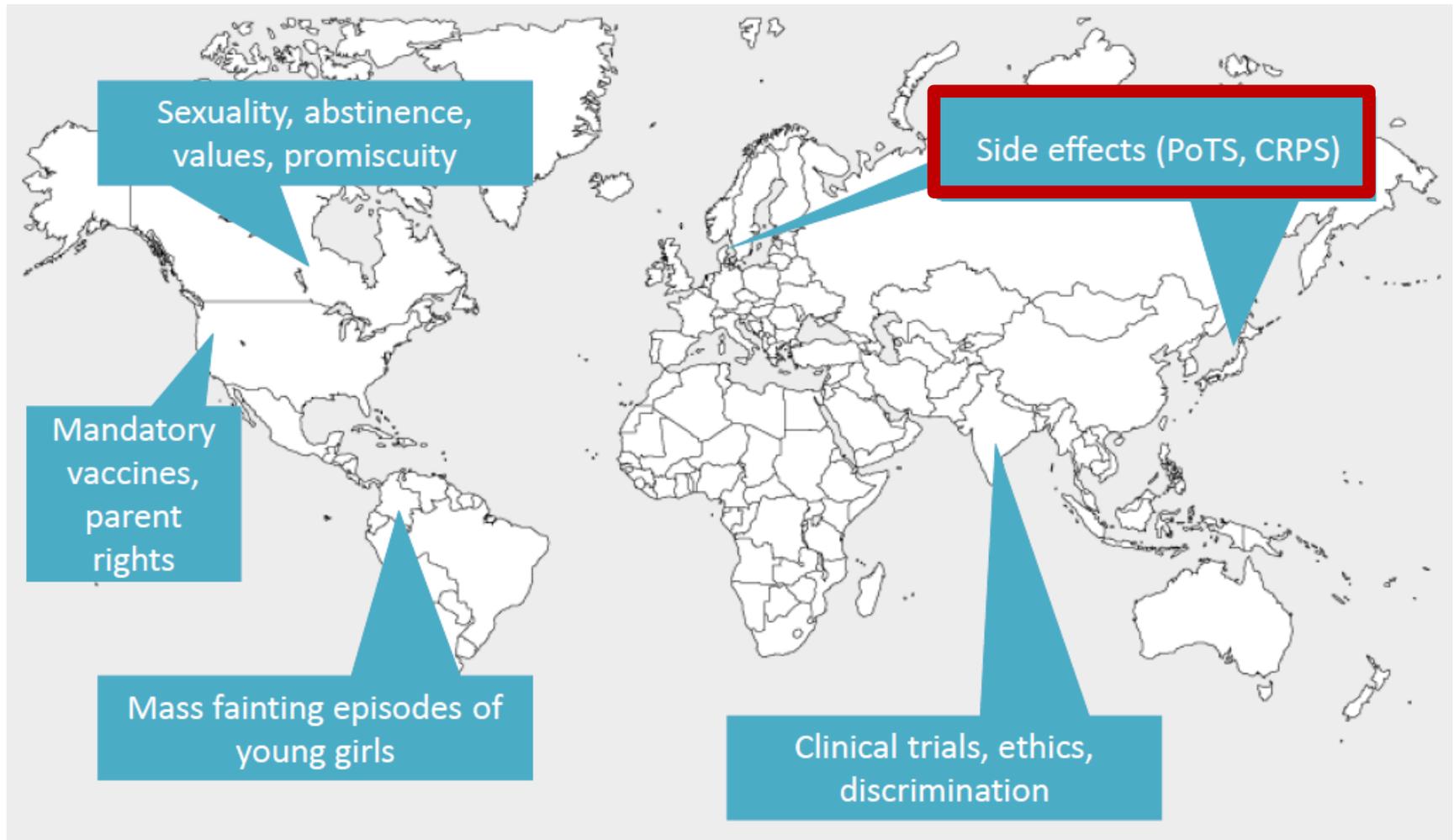
HPV VACCINATION CRISIS IN JAPAN

Map showing global transmission of: 1) Information about other countries' HPV situation reported in the Japanese media; and 2) reporting and discussion on the Japanese suspension of the HPV vaccine recommendation outside of Japan (January 2014–April 2015)



Source: Heidi J. Larson et al., "Tracking the global spread of vaccine sentiments: The global response to Japan's suspension of its HPV vaccine recommendation," *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 9, no. 10 (2014): 1–8.

HPV VACCINATION CRISIS IN JAPAN: GLOBAL EFFECTS





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 January 2016
EMA/788882/2015

HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS

Reports after HPV vaccination consistent with what would be expected in this age group

On 19 November EMA completed its review of the evidence surrounding reports of two syndromes, complex regional pain syndrome (CRPS) and postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) in young women given human papillomavirus (HPV) vaccines. These vaccines are given to protect them from cervical cancer and other HPV-related cancers and pre-cancerous conditions. In line with its initial recommendations, EMA confirmed that the evidence does not support a causal link between the vaccines (Cervarix, Gardasil/Silgard and Gardasil 9) and development of CRPS or POTS. Therefore there is no reason to change the way the vaccines are used or amend the current product information.

CRPS is a chronic pain syndrome affecting a limb, while POTS is a condition where the heart rate increases abnormally on sitting or standing up, together with symptoms such as dizziness, fainting and weakness, as well as headache, aches and pains, nausea and fatigue. In some patients they can severely affect the quality of life. The syndromes are recognised to occur in the general population, including adolescents, regardless of vaccination.

STRATEGIE DI COMUNICAZIONE:

FATTORI CHE INFLUENZANO L'ACCETTAZIONE AI VACCINI

Factor	Comment
Compression	Overestimate frequency of rare risks (eg, vaccine reactions) and underestimate frequency of common risks (eg, morbidity and mortality from vaccine-preventable diseases).
Omission (not taking action) bias vs commission (action) bias	May lead to vaccine refusal by parent who thinks, " <i>If my child gets a vaccine reaction, it's my fault; if my child gets a disease, it's an act of God or Nature.</i> " The parent feels less liable or guilty from an act of omission than from an act of commission.
Ambiguity aversion	Known risks may be more acceptable than unknown risks of lesser magnitude, eg, risks of disease vs risks of new vaccine.
Voluntary, controllable risks	More acceptable than involuntary risks, eg, some oppose mandatory immunizations, citing lack of choice.
Natural risks	More acceptable than man-made risks, eg, risk for natural disease is more acceptable than man-made vaccine-related risk.
Frightening or memorable risks	Frightening risks are less acceptable than less frightening or memorable risks, eg, dying from a shark attack is more frightening than an automobile accident.
Availability	An event that is available (accessible or easily remembered) can lead to overestimation of its frequency, eg, sensationalized media reports alleging vaccine injury.
Freeloading	Vaccine refusers rely on high vaccination rate and herd immunity to protect their unvaccinated loved ones. However, this increases the risk for everyone.

STRATEGIE DI COMUNICAZIONE:

SOTTOLINEARE BENEFICI E RISCHI DI UNA MANCATA VACINAZIONE

Risks and Sequelae	Measles	Mumps	Rubella	Measles, Mumps, Rubella Vaccine
Highest number of US cases	894,134 in 1941	152,209 in 1968	12 million in 1964-1965; 57,686 in 1969 (20,000 reported after immunization of cases of congenital rubella in 1964-1965)	No cases of congenital rubella reported after immunization of pregnant women, but the theoretical maximum risk is 2% vs at least 30% risk after wild rubella infection in first trimester.
Recent number of US cases	44 in 2002	270 in 2002	18 in 2002 (1 case of congenital rubella in 2002)	
Case-fatality rate	1-3 death per 1000 measles cases	1.6-3.8 per 10,000 cases; 2% fatality if patient develops encephalitis	1 death per 30,000 cases due to 20% fatality from encephalitis	1 death not attributed to vaccine. Fatal measles pneumonitis in one patients with advanced HIV
Encephalitis	1-2 cases per 1000 measles cases	2.5 cases per 1000 mumps cases	1/5000-1/6000 rubella cases	<1/million doses
Vaccine efficacy				95% with single dose at 12 months of age; >99% if receive 2 doses separated by at least 4 weeks and first dose given \geq 12 months of age