

## Monografia D5

Titolo: **M-M-R VAXPRO o M-M-R II**

Rev.	Descrizione	data
0.1	Prima emissione	dicembre 2018

### I RIFERIMENTI INFORMATIVI

Vaccino contro morbillo, parotite e rosolia (virus vivo, attenuato).

#### Foglio Illustrativo (FI) AIFA:

[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000737\\_037172\\_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000737_037172_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1I3)

#### Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) AIFA:

[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000737\\_037172\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000737_037172_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1I3)

#### Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) EMA:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000604/WC500030170.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000604/WC500030170.pdf)

#### Per approfondimenti:

[https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/m/mmr\\_ii/mmr\\_ii\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/m/mmr_ii/mmr_ii_pi.pdf)  
(MMRII)

<http://www.medsafe.govt.nz/Consumers/cmi/m/MMRII.pdf>

[http://www.riaponline.it/wp-content/uploads/2016/03/06\\_Vaccini\\_Prima\\_Parte1.pdf](http://www.riaponline.it/wp-content/uploads/2016/03/06_Vaccini_Prima_Parte1.pdf)

---

## AVVERTENZA

Cari genitori, se nel calendario vaccinale di vostro figlio la ASL ha indicato questo vaccino, potete prendere spunto dalle note che seguiranno per valutare profili di rischio per i vostri figli. L'unica differenza tra MMRVAXPRO e MMRII consiste nell'origine dell'albumina umana usata nel processo di produzione: ricombinante (da sintesi, senza componenti animali) nel primo, dal siero umano nel secondo.

---

Nel foglietto illustrativo e nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto leggiamo che M-M-RVAXPRO è indicato per la vaccinazione simultanea contro morbillo, parotite e rosolia in soggetti **a partire dai 12 mesi di età**. M-M-RVAXPRO può essere somministrato a lattanti a partire dai 9 mesi di età in circostanze speciali.

In pratica si tende ad abbassare l'età della prima somministrazione di pari passo a come il vaccino sta cambiando l'epidemiologia del morbillo, ma come succede sempre più di frequente, non ci sono studi che attestino la relativa sicurezza ed efficacia del vaccino per questa fascia di età. Molti neonati sono privi di protezione contro il morbillo perché le mamme vaccinate non hanno anticorpi passivi da "passare" con il latte o perché non allattano del tutto.

NB: "*Safety and effectiveness of mumps and rubella vaccines in infants less than 12 months of age have not been established.*" (Sicurezza ed efficacia dei vaccini contro parotite e rosolia nei bambini con meno di 12 mesi di età non sono state stabilite)

([https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/m/mmr\\_ii/mmr\\_ii\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/m/mmr_ii/mmr_ii_pi.pdf) pag.6)

**Dalla lettura del Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto, a nostro avviso, emergono numerose criticità:**

### COMPOSIZIONE

1 dose contiene:

Virus del morbillo<sup>1</sup> ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato) non meno di  $1 \times 10^3$  DIC50\*

Virus della parotite<sup>1</sup> ceppo Jeryl Lynn<sup>TM</sup> (Livello B) (vivo, attenuato) non meno di  $12,5 \times 10^3$  DIC50\*

Virus della rosolia<sup>2</sup> ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato) non meno di  $1 \times 10^3$  DIC50\*

\* 50% della dose infettante la coltura cellulare

<sup>1</sup> Prodotto su cellule embrionali di pollo.

<sup>2</sup> Prodotto su fibroblasti di polmone diploidi umani WI-38.

Le domande sono:

- cosa o chi garantisce che non ci siano contaminazioni biologiche da DNA/RNA estraneo a quello dei virus coltivati, di provenienza dalle cellule su cui questi virus sono stati coltivati?
- se si fanno controlli su questi residui, perché analisi indipendenti di cui ha parlato anche il presidente dei biologi D'Anna rivelano contaminazioni che questi controlli non rivelano? Potete spiegarci le cose dal vostro punto di vista?

Il vaccino può contenere tracce di albumina umana ricombinante (rHA). Questo vaccino contiene una quantità in tracce di neomicina.

Questi componenti sono allergeni noti. Come faccio a sapere se la mia bambina / il mio bambino sono allergici a queste sostanze prima che gli venga iniettato il vaccino? Quando si legge "con effetti noti", a quali effetti ci si riferisce? Il mio bambino / la mia bambina è esente da questi effetti? Cosa lo dimostra?

Eccipienti con effetti noti:

Il vaccino contiene 14,5 mg di sorbitolo.

Altri eccipienti:

Sodio fosfato

Potassio fosfato

Saccarosio

Gelatina idrolizzata

Medium 199 con sali di Hanks Medium minimo di Eagle (MEM)

Sodio L-glutammato

Neomicina

Rosso Fenolo

Sodio bicarbonato

Acido cloridrico (per aggiustare il pH)

Sodio idrossido (per aggiustare il pH)

Nelle schede di sicurezza sul prodotto del Medium 199 si legge che non è da usare direttamente su umani o animali e che è previsto solo per uso di laboratorio. Perché se ne trova traccia nel vaccino? Che effetti può avere?

Nei paragrafi che seguono si discutono rischi che derivano da caratteristiche specifiche di ciascuno dei componenti il vaccino. Questo non esclude affatto interazioni pericolose tra questi componenti, né il loro deposito nell'organismo con effetti imprevedibili in futuro, per mancanza di studi di farmacocinetica (dinamica di interazione del farmaco con l'organismo che lo riceve) e di tossicocinetica (dinamica degli effetti non desiderati dei farmaci e loro interazione).

## NEURO-TOSSICITÀ, TOSSICITÀ O POTENZIALE TOSSICITÀ

Tra i componenti, elenchiamo quelli con caratteristiche di **NEURO-TOSSICITÀ, TOSSICITÀ O POTENZIALE TOSSICITÀ**:

- **Neomicina**: tutti gli amminoglicosidi -specialmente kanamicina e neomicina- sono nefrotossici e ototossici.
- **Rosso Fenolo**: interrogando il database ECHA (v. <https://www.echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/annex-iii-inventory/-/dislist/details/AIII-100.005.100>) notiamo che la sostanza presenta una sospetta tossicità riproduttiva “*Suspected toxic for reproduction: The Toolbox profiler DART scheme v.1.0 gives an alert for toxicity to reproduction*”. Secondo il CLP regulation (Classification, Labelling and Packaging) di ECHA la sostanza causa serie irritazioni agli occhi, causa irritazioni alla pelle e irritazioni respiratorie: “*Warning! According to the classification provided by companies to ECHA in CLP notifications this substance causes serious eye irritation, causes skin irritation and may cause respiratory irritation.*” (v. <https://www.echa.europa.eu/web/guest/substance-information/-/substanceinfo/100.005.100>).
- **MEDIUM 199**: nella scheda di sicurezza (MSDS)<sup>1</sup> si legge: «**For research and development or in-vitro diagnostic use only. Not for therapeutic use. Not for use on human subjects.**» (Solo per uso in ricerca e sviluppo o diagnostica in vitro. Non per uso terapeutico. Non per uso su soggetti umani.)
- **Medium minimo di Eagle (MEM) Sodio L-glutammato** (l'uso di questi componenti richiede l'integrazione con altri componenti, in questo caso con siero fetale bovino)
  - <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/11095080?SID=srch-srp-11095080>
  - <http://www.thermofisher.com/it/en/home/technical-resources/media-formulation.92.html>

## COMPONENTI SCATENANTI FENOMENI ALLERGICI

Tra i componenti, elenchiamo quelli **SCATENANTI FENOMENI ALLERGICI**:

- **Neomicina**: “*La neomicina costituisce l'antibiotico più frequentemente associato a reazioni di ipersensibilità ed è contenuto nei vaccini in quantità maggiore degli altri.*” (dalla Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica, uno 2016, 33-41, a cura della Commissione Farmaci Latice della SIAIP) I prodotti contenenti **neomicina** per uso orale sono controindicati nei bambini sotto i due anni.
- **Gelatina idrolizzata**: sulla Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica, uno 2016, 33-41, a cura della Commissione Farmaci Latice

---

1 MSDS Medium 199 di Capricorn Scientific GmbH: [http://www.capricorn-scientific.com/fileadmin/content/MSDS/MSDS\\_M199.pdf](http://www.capricorn-scientific.com/fileadmin/content/MSDS/MSDS_M199.pdf)

della SIAIP, leggiamo: «[...] Prima di sottoporre un bambino a vaccinazione con preparati vaccinali contenenti gelatina, occorre eseguire un'anamnesi allergologica per evidenziare eventuali reazioni allergiche a prodotti o alimenti contenenti gelatina. [...] La diagnostica di allergia a gelatina andrebbe eseguita in tutti i bambini con anamnesi di reazioni immediate ad alimenti contenenti gelatina o a carni rosse. Tuttavia, va ricordato che **in soggetti che tollerano la gelatina per via orale possono esserci reazioni alla gelatina contenuta nei vaccini.**» (v.

[http://www.riaponline.it/wp-content/uploads/2016/03/06\\_Vaccini\\_Prima\\_Parte1.pdf](http://www.riaponline.it/wp-content/uploads/2016/03/06_Vaccini_Prima_Parte1.pdf))

- **Proteine dell'uovo** (il virus del morbillo e il virus della parotite sono coltivati in cellule embrionali di pollo). Sulla Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica, uno 2016, 33-41, a cura della Commissione Farmaci Latice della SIAIP, leggiamo: «L'allergia alle proteine dell'uovo rappresenta l'allergia alimentare più frequente nel bambino, insieme a quella al latte vaccino. Il rischio della vaccinazione deriva dal fatto che i vaccini contro morbillo, parotite e rosolia (MPR), influenza, febbre gialla e rabbia possono essere coltivati su embrioni fibroblasti di pollo e contenere quantità variabili di proteine dell'uovo.

[http://www.riaponline.it/wp-content/uploads/2016/03/06\\_Vaccini\\_Prima\\_Parte1.pdf](http://www.riaponline.it/wp-content/uploads/2016/03/06_Vaccini_Prima_Parte1.pdf))

Il testo della Commissione Farmaci Latice della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) citato alla fine dei paragrafi precedenti è del 2016, precedente al DL 73 e, al di là delle sue conclusioni sempre favorevoli ai vaccini, in alcuni passaggi evidenzia la necessità di usare precauzione facendo prima verifiche allergologiche. Il solo motivo per cui oggi i vaccinisti se ne infischiano delle possibili allergie dei bambini è che pensano di poter controllare una reazione allergica fino all'anafilassi con farmaci depressori del sistema immunitario come il cortisone. A noi sembra contraddittorio che si inietti un vaccino stimolando il sistema immunitario, oltretutto con il rinforzo degli adiuvanti di sali di alluminio, sapendo già che potrà essere necessario deprimerlo o sopprimerlo se emergerà una reazione allergica.

## CONTAMINANTI BIOLOGICI

Tra i componenti, evidenziamo la presenza di alcuni **CONTAMINANTI BIOLOGICI**:

- **Fibroblasti di polmone diploidi umani WI-38**: il virus della rosolia è prodotto su fibroblasti di polmone diploidi umani WI-38. In particolare WI-38 (Winstar Institute 38, numero ATCC®, CCL-75). La sigla WI-38 indica cellule diploidi umane, ossia cellule fibroblastiche polmonari di

un feto femmina abortito dopo 3 mesi di gestazione, isolate nel 1962 (<https://wistar.org/about-wistar/our-history/timeline>)

Public Health England è custode di più di 1100 linee cellulari, tra le quali WI-38. Nel MATERIAL SAFETY DATA SHEET (v.

<https://www.phe-culturecollections.org.uk/media/32015/eccw17301-msds-for-growing-cell-cultures.pdf>) si legge:

*«Biological hazards: Although the ECACC-supplied animal cell lines are not known to contain any agents capable of harm to healthy adult humans **the possibility of a contaminant, adventitious virus can rarely be excluded.** [...] These cell lines have not been screened for adventitious agents.»* ( ... la possibilità di contaminazione da virus avventizi può essere esclusa raramente [...] Queste linee cellulari non sono state verificate contro agenti avventizi.)

Ma [guardate qui](#) cosa si dice tra l'altro su Public Health England!

Sul sito di ATCC all'indirizzo <https://www.atcc.org/products/all/CCL-75.aspx#characteristics> leggiamo: *«Growth of the cells is enhanced by addition of **tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) to the medium.**»* (La crescita delle cellule viene potenziata con il fattore alpha della necrosi tumorale (TNF alpha) nel medium)

All'indirizzo <https://www.atcc.org/products/all/CCL-75.aspx#documentation> è possibile consultare la Scheda di Sicurezza, dove leggiamo: *«Handle as a potentially biohazardous material under at least Biosafety Level 1 containment. [...] These cells have NOT been screened for Hepatitis B, human immunodeficiency viruses or other adventitious agents, unless otherwise reported on the Certificate of Analysis. [...]»* (Trattare come materiale a potenziale rischio biologico al livello 1 di contenimento della sicurezza biologica. [...] Queste cellule NON sono state verificate per la presenza di virus dell'epatite B, dell'immunodeficienza umana o di altri agenti avventizi, a meno di quanto altrimenti riportato nel Certificato di Analisi.)

*«Note: The toxicological properties of this substance have not been fully investigated.»* (Le proprietà tossicologiche di questa sostanza non sono state pienamente approfondite)

Un vaccino può portare con sé contaminanti biologici. Importanti studi ne attestano il pericoloso impatto sulla salute. La dott.ssa Helena Ratajczak nell'articolo "Theoretical aspects of autism: Causes—A review" (Journal of Immunotoxicology, 2011; 8(1): 68–79), avendo valutato che l'aumento dell'incidenza di autismo in USA corrispondeva temporalmente con l'introduzione della tecnica di coltura che prevede l'utilizzo di cellule fetali per la preparazione in particolare del vaccino MPR, suggerisce che possa esserci una correlazione tra i due eventi. Anche la dottoressa Theresa Deisher ha ipotizzato che i contaminanti umani dei vaccini possano contribuire all'instabilità genomica dei bambini causando mutazioni puntiformi de novo nel DNA.

Insertional Mutagenesis and autoimmunity induced disease caused by human fetal and retroviral residual toxins in vaccines (Issues in law and medicines, 2016 Fall; 31(2):221-234)

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29108182>)

Epidemiologic and molecular relationship between vaccine manufacture and autism spectrum disorder prevalence (Issues in law and medicines, 2015 Spring 30(1):47-70)

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103708>)

- **Cellule embrionali di pollo:** il virus del morbillo vivo attenuato e il virus della parotite vivo attenuato sono prodotti in cellule embrionali di pollo. Sul mercato troviamo aziende specializzate nella vendita di uova embrionate e/o di linee di cellule di fibroblasti di embrione di pollo, da utilizzare nella produzione di vaccini.

Alcuni casi di contaminazione di virus aviari documentati in letteratura:

✓ <http://jvi.asm.org/content/73/7/5843>

“Evidence of Avian Leukosis Virus Subgroup E and Endogenous Avian Virus in Measles and Mumps Vaccines Derived from Chicken Cells: Investigation of Transmission to Vaccine Recipients”:

«**Reverse transcriptase (RT) activity has been detected recently in all chicken cell-derived measles and mumps vaccines.** A study of a vaccine manufactured in Europe indicated that the RT is associated with particles containing endogenous avian retrovirus (EAV-0) RNA and **originates from the chicken embryonic fibroblasts (CEF)** used as a substrate for propagation of the vaccine. We investigated the origin of RT in measles and mumps vaccines from a U.S. manufacturer and confirm the presence of RT and EAV RNA».

✓ <http://jvi.asm.org/content/75/8/3605>

“Characterization of Endogenous Avian Leukosis Viruses in Chicken Embryonic Fibroblast Substrates Used in Production of Measles and Mumps Vaccines”

✓ <http://jvi.asm.org/content/77/2/1105>

“Identification and Characterization of Avian Retroviruses in Chicken Embryo-Derived Yellow Fever Vaccines: Investigation of Transmission to Vaccine Recipients”

Altri casi di contaminazione:

- Nel 2010 la notizia che in altri due vaccini, Rotarix (Glaxo) e RotaTeq (Merck), furono trovati frammenti di DNA di virus suino: circovirus di tipo 2 (PCV2) e di tipo 1 (PCV1), (si veda [http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/PCV1\\_Q\\_and\\_As\\_rotavirus\\_vaccines\\_3Jun10.pdf](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PCV1_Q_and_As_rotavirus_vaccines_3Jun10.pdf)).

I due vaccini furono temporaneamente ritirati anche in Italia: i riferimenti,

•<http://www.aifa.gov.it/content/comunicazione-aifa-sui-vaccini-orali-rotarix-e-rotateq-06072010>;

• <http://www.aifa.gov.it/content/comunicato-stampa-ema-su-rotarix-26032010>;

Nota: L'eziologia e le caratteristiche del virus che colpisce i suini sono davvero allarmanti secondo Zoetis, un'azienda che opera nella ricerca, sviluppo, produzione e commercializzazione di un portafoglio diversificato di farmaci e vaccini per uso veterinario (si veda <https://www.zoetis.it/conditions/suini/circovirus-suino-di-tipo-2.aspx>). Il virus PCV2 è stato associato con:

- Sindrome da Deperimento Post-Svezzamento Multisistemica (PMWS);
- Turbe dell'apparato riproduttivo;
- Complesso della malattia respiratoria del suino (PRDC);
- Sindrome dermatite e nefrite del suino (PDNS);
- Polmonite proliferativa e necrotizzante (PP);
- Enterite;

PCV è un membro della famiglia Circoviridae:

- Piccoli, virus non capsulati;
- A singolo filamento di DNA circolare del genoma;

Ci sono due sierotipi:

- PCV1: non patogeni
- PCV2: patogeno

Entrambi sono onnipresenti.

Anche in questo caso si pongono questioni rilevanti in materia di sicurezza:

**Come mai questo DNA di virus dei suini è finito nei due vaccini?**

**Come mai le aziende farmaceutiche non si sono accorte della presenza di DNA estraneo nei loro vaccini?**

**Se i ricercatori non avessero scoperto e segnalato la contaminazione, per quanto tempo avrebbero continuato a tenere del DNA animale nei vaccini?**

**Come è possibile avere quindi la certezza che il contaminante biologico sia stato effettivamente rimosso dalle preparazioni vaccinali?**

**Che differenza c'è tra problemi "di qualità" e problemi "di sicurezza" in riferimento ai vaccini (vedi comunicato AIFA)?**

- Il 6 ottobre 2012, l'Istituto di Stato per Controllo dei Farmaci della Slovacchia (SUKL), diramò una comunicazione recante URGENZA di CLASSE 1: ritiro immediato del vaccino esavalente INFANRIX HEXA per rischio contaminazione batterica pericolosa. Nel caso specifico si trattò del Bacillus Cereus e il vaccino fu ritirato in 19 Paesi. Secondo la classificazione stabilita dalle norme europee la 1a classe d'urgenza corrisponde alle urgenze che minacciano potenzialmente la vita oppure possono causare gravi danni alla salute e il provvedimento è da attuare immediatamente.