

# Astratto

## Introduzione

Pdf vy:  
<https://www.pro-memoria.info>

Nel 2011, utilizzando i dati del 2009, abbiamo pubblicato uno studio che dimostra che tra le nazioni più sviluppate, quelle che richiedevano il maggior numero di dosi di vaccino per i loro bambini tendevano ad avere i tassi di mortalità infantile meno favorevoli ( $r = 0,70$ ,  $p < .0001$ ). Dodici anni dopo, abbiamo replicato il nostro studio originale utilizzando i dati del 2019. L'analisi di regressione lineare ha confermato la tendenza positiva riportata nel nostro articolo iniziale ( $r = 0,45$ ;  $p < .002$ ). Qui, ampliamo le nostre analisi per considerare l'effetto dei vaccini sui tassi di mortalità neonatale e di età inferiore ai cinque anni.

## Obiettivo

Abbiamo eseguito diverse indagini per esplorare potenziali relazioni tra il numero di dosi di vaccino per la prima infanzia richieste dalle nazioni e i loro tassi di mortalità neonatale, infantile e di età inferiore ai cinque anni.

## Metodi

In questo studio ecologico, abbiamo condotto analisi di regressione lineare delle dosi di vaccino neonatali, infantili e di età inferiore ai cinque anni richieste dalle nazioni e dei loro tassi di mortalità neonatale, infantile e inferiore ai cinque anni. Tutte le analisi si sono basate sui dati del 2019 e del 2021. Abbiamo anche stratificato le nazioni in base al numero di dosi di vaccino neonatale richieste e condotto un test ANOVA unidirezionale e un test Tukey-Kramer post hoc per determinare se c'erano differenze statisticamente significative nei tassi medi di mortalità neonatale, infantile e di età inferiore ai cinque anni delle nazioni che hanno somministrato zero, una o due dosi di vaccino neonatale.

## Risultati

Le analisi di regressione lineare delle dosi di vaccino neonatale richieste dalle nazioni nel nostro set di dati 2021 hanno prodotto correlazioni positive statisticamente significative con i tassi di mortalità neonatale ( $r = 0,34$ ,  $p = .017$ ), mortalità infantile ( $r = 0,46$ ,  $p = .0008$ ) e mortalità sotto i cinque anni ( $r = 0,48$ ,  $p = .0004$ ). Risultati simili sono stati riportati utilizzando i dati del 2019.

Utilizzando i dati del 2021, un test Tukey-Kramer post hoc ha indicato una differenza a coppie statisticamente significativa tra i tassi medi di mortalità neonatale, i tassi medi di mortalità infantile e i tassi medi di mortalità sotto i cinque anni delle nazioni che richiedono zero contro due dosi di vaccino neonatale. C'era una differenza statisticamente significativa di 1,28 decessi per 1000 nati vivi ( $p < .002$ ) tra i tassi medi di mortalità infantile tra le nazioni che non hanno dato ai loro neonati alcuna dose di vaccino e quelle che hanno richiesto due dosi di vaccino.

Utilizzando i dati del 2019 e del 2021, 17 delle 18 analisi (12 regressioni lineari bivariate e sei test ANOVA e Tukey-Kramer) hanno raggiunto la significatività statistica e hanno confermato i risultati riportati nel nostro studio originale di un'associazione positiva tra il numero di dosi di vaccino richieste dalle nazioni sviluppate e i loro tassi di mortalità infantile.

## **Conclusioni**

Ci sono correlazioni positive statisticamente significative tra i tassi di mortalità delle nazioni sviluppate e il numero di dosi di vaccino per la prima infanzia che vengono somministrate di routine. Si raccomandano ulteriori indagini sulle ipotesi generate da questo studio per confermare che gli attuali programmi di vaccinazione stanno raggiungendo gli obiettivi previsti.

## **Introduzione**

Secondo gli esperti di salute globale, "Poche misure nella salute pubblica

possono essere confrontate con l'impatto dei vaccini. Le vaccinazioni hanno ridotto la malattia, la disabilità e la morte per una varietà di malattie infettive" [1]. I Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) stimano che quattro milioni di decessi siano prevenuti dalla vaccinazione infantile ogni anno [2]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha calcolato che altri 1,5 milioni di decessi potrebbero essere evitati se i tassi di copertura vaccinale globale fossero migliorati [3].

Sebbene i benefici protettivi della vaccinazione siano ben consolidati nella letteratura medica, alcuni studi hanno sfidato l'idea che quando vengono somministrati più vaccini, si traduce sempre in un minor numero di morti. Ad esempio, Aaby et al. [4] hanno scoperto che in alcune nazioni a basso reddito i vaccini hanno effetti non specifici (NSE) che possono aumentare o diminuire la mortalità da malattie infettive non prese di mira dal vaccino. Mogensen et al. [5] hanno scoperto che la mortalità infantile per tutte le cause in Guinea-Bissau è raddoppiata dopo l'introduzione dei vaccini contro la difterite-tetano-pertosse (DTP) e la poliomielite orale (hazard ratio, HR = 2,12). I tassi di sopravvivenza nei bambini che hanno ricevuto solo DTP (senza un vaccino antipolio orale) rispetto ai bambini non vaccinati con DTP erano significativamente peggiori (HR = 10,0). Le differenze nei fattori di fondo non hanno spiegato l'effetto.

Fisker e Thyssen [6] hanno scoperto che la sequenza dei vaccini somministrati influisce sulla mortalità per tutte le cause. Le ragazze che hanno ricevuto un vaccino pentavalente (DTP-Haemophilus influenzae tipo b-epatite B) *dopo aver* ricevuto un vaccino contro il morbillo avevano cinque volte più probabilità di morire per tutte le cause entro sei mesi dal follow-up rispetto alle ragazze che hanno ricevuto i vaccini nella sequenza raccomandata (HR = 5,10). Gli autori hanno rilasciato una dichiarazione ammonitrice: "Si presume che fornire dosi di vaccino mancanti lascerà sempre il bambino in una condizione migliore rispetto a non fornirle. Questo potrebbe essere sbagliato".

Ci sono altri modi per indagare se fornire più dosi di vaccino rispetto a meno sia sempre l'ideale. Nel 2011, utilizzando i dati del 2009, abbiamo osservato che diverse nazioni avevano tassi di mortalità infantile (IMR) migliori rispetto agli Stati Uniti, ma tutti richiedevano meno dosi di vaccino per i loro bambini rispetto agli Stati Uniti. Pertanto, abbiamo condotto uno studio [7] per esplorare una potenziale relazione tra il numero di dosi di vaccino che queste nazioni richiedevano ai loro bambini e i loro IMR. L'analisi di regressione lineare ha prodotto un coefficiente di determinazione,  $r^2 = 0,49$  ( $r = 0,70$ ;  $p < .0001$ ). Tra le 30 nazioni con i migliori IMR, quelle che richiedevano il maggior numero di dosi di vaccino per i loro bambini tendevano ad avere gli IMR meno favorevoli. Questa correlazione positiva sfida il consenso scientifico convenzionale che più dosi di vaccino equivalgono sempre a meno morti.

Dodici anni dopo, abbiamo pubblicato una risposta [8] a diverse affermazioni fatte dai critici del nostro giornale. Inoltre, abbiamo replicato il nostro studio originale utilizzando i dati del 2019. L'analisi di regressione lineare ha prodotto un coefficiente di determinazione,  $r^2 = 0,20$  ( $r = 0,45$ ;  $p < .002$ ), corroborando la tendenza positiva riportata nel nostro articolo iniziale.

Nella maggior parte delle nazioni, più della metà di tutte le morti infantili si verificano durante il periodo neonatale (i primi 28 giorni di vita). Pertanto, in questo presente studio, ampliamo le nostre analisi per esplorare le potenziali relazioni tra il numero di dosi di vaccino neonatale richieste dalle nazioni e i loro tassi di mortalità neonatale (NMR), le IMR e i tassi di mortalità sotto i cinque anni (U5MR). Indaghiamo anche su ulteriori relazioni tra le dosi di vaccino infantile richieste dalle nazioni e i loro IMR e U5MR. Infine, studiamo una relazione tra il numero di dosi di vaccino che le nazioni hanno richiesto durante i primi cinque anni di vita e i loro U5MR.

## Materiali e metodi

I dati discussi in questo documento integrano le analisi condotte nei nostri documenti precedenti [7,8]. In questo presente studio ecologico, abbiamo usato una semplice regressione lineare (cioè una regressione bivariata) tra il numero di dosi di vaccino (la variabile indipendente) che le nazioni richiedono abitualmente e i tassi di mortalità riportati da queste nazioni (la variabile dipendente). Pertanto, abbiamo condotto dodici diverse analisi di regressione lineare (sei ciascuna per il 2019 e il 2021) per indagare le potenziali correlazioni tra il numero di dosi di vaccino che le nazioni nei nostri set di dati richiedevano ai loro neonati, neonati e bambini di età inferiore ai cinque anni e i tassi di mortalità neonatale, infantile e inferiore ai cinque anni di queste nazioni. Ad esempio, conducendo regressioni bivariate e lineari separate tra le dosi di vaccino infantile (date <1 anno di età) e gli IMR delle nazioni e poi gli U5MR, abbiamo cercato di esplorare l'influenza a breve termine, e poi l'impatto più longitudinale, delle dosi di vaccino infantile somministrate di routine.

Mentre ci sono più variabili indipendenti che influenzano il tasso di mortalità di una nazione, il nostro progetto di studio si è concentrato esclusivamente sull'influenza del numero di dosi di vaccino richieste dalle nazioni sviluppate con fattori socioeconomici relativamente omogenei e alti tassi di vaccinazione. Pertanto, non sono state condotte analisi di regressione multipla. Questa semplificazione ha evitato l'aumento (a) complessità di includere variabili aggiuntive nell'analisi, (b) rischio di confusione, (c) requisiti di dimensione del campione per raggiungere il potere statistico e (b) difficoltà a interpretare i risultati e trarre conclusioni significative.

Inoltre, abbiamo condotto sei diverse analisi di varianza (ANOVA unidirezionale) (tre ciascuno per il 2019 e il 2021) per determinare se ci fossero differenze statisticamente significative nei tassi medi di mortalità neonatale, infantile e di età inferiore ai cinque anni delle nazioni nei nostri set di dati dopo aver stratificato questi tassi di mortalità in base al numero di dosi neonatali somministrate di routine ( Un test Tukey-Kramer è stato

utilizzato per identificare qualsiasi differenza statisticamente significativa tra le medie del gruppo. Poiché, in alcuni casi, la distribuzione dei tassi di mortalità in un dato gruppo potrebbe non soddisfare la normalità, è stato anche eseguito un test non parametrico di Kruskal-Wallis che classifica i tassi di mortalità per confermare che esiste una differenza statisticamente significativa a coppie nelle classifiche del tasso di mortalità tra gli stessi gruppi a coppie riportati dal test Tukey-Kramer.

Per rimanere coerenti con le analisi condotte nei nostri documenti precedenti, i set di dati 2019 e 2021 includono gli Stati Uniti, una nazione che ha richiesto il maggior numero di vaccini per i loro bambini, e tutte le nazioni con IMR migliori rispetto agli Stati Uniti. Le nazioni che hanno riportato sei o meno decessi infantili (Andorra, Antigua e Barbuda, Monaco e San Marino) sono state omesse dalle analisi a causa dell'instabilità IMR causata da intervalli di confidenza eccessivamente ampi. Pertanto, le nostre attuali analisi dei dati del 2019 e del 2021 utilizzano rispettivamente le migliori nazioni 44 e 50, riportando i migliori IMR.

Nota: questa convenzione epidemiologica di rimozione delle piccole nazioni con poche morti infantili e instabilità IMR è raccomandata dal CDC e da altre agenzie sanitarie. Questo è stato discusso a fondo nel nostro documento precedente [8]. Anche se non ci sono state differenze apprezzabili nei risultati riportati quando abbiamo aggiunto queste nazioni ai nostri set di dati e rianalizzato i dati, per evitare la percezione di pregiudizi forniamo tabelle e risultati di supporto nell'appendice.

Gli IMR sono stati accumulati dal data warehouse dell'UNICEF [9]. Gli NMR e gli U5MR sono stati recuperati dai database globali dell'UNICEF [10]. I programmi di immunizzazione e il numero di dosi di vaccino neonatali, infantili e di età inferiore a cinque anni richieste da ciascuna nazione sono stati raccolti dall'Organizzazione mondiale della sanità, dal Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie e dai

governi nazionali [11,12]. I vaccini combinati somministrati tramite una singola iniezione, come la MMR (per morbillo, parotite e rosolia), sono stati contati in base al numero di dosi di vaccino effettivamente contenute.

La calcolatrice di regressione lineare per determinare la pendenza della linea best-fit, il coefficiente di correlazione ( $r$ ) e il corrispondente  $p$ -value, e il test ANOVA (con analisi post Tukey-Kramer), sono disponibili online all'indirizzo: <https://www.statskingdom.com>. Si ritiene che la significatività statistica sia stata raggiunta quando  $p < .05$ . I tassi medi di mortalità (con intervalli di confidenza del 95%) stratificati per numero di dosi di vaccino neonatale sono stati calcolati e rappresentati graficamente utilizzando il software di riepilogo ANOVA online disponibile all'indirizzo <https://acetabulum.dk/anova.html>. Il software utilizzato per produrre la trama di dispersione (con la linea best-fit e la banda di confidenza del 95%) è liberamente disponibile online su <https://acetabulum.dk/cor.test.html>.

Non abbiamo analizzato i dati del 2020 perché le modifiche ai tassi di mortalità e ai programmi di immunizzazione rispetto all'anno precedente erano trascurabili. I tassi di mortalità per il 2021 sono stati i più recenti disponibili. Analisi simili non sono state eseguite nel nostro studio originale del 2011 (utilizzando i dati del 2009) che consisteva nelle prime 30 nazioni a causa del potere statistico basso o insufficiente causato dalla piccola dimensione del campione, specialmente dopo un'ulteriore stratificazione delle nazioni in sottogruppi che specificano zero, una o due dosi di vaccino neonatale.

## **Risultati**

### **Analisi di regressione lineare, 2019 e 2021**

Sulla base dei dati del 2019 riportati nella tabella 1 e dei dati del 2021 riportati nella tabella 2, le 12 (cioè sei per ogni anno) combinazioni

applicabili di analisi di regressione lineare di NMR, IMR e U5MR rispetto al numero di dosi di vaccino neonatali, neonati e sotto i cinque anni specificate da ciascuna nazione, producono tutte correlazioni positive statisticamente significative come mostrato nella tabella Per la nostra analisi di regressione lineare 2021 delle dosi di vaccino infantile e IMR, nella Figura 1 è fornito un grafico a dispersione con una linea di idoneità migliore.

Gruppi stratificati per numero di dosi neonatali	Nazioni	Dosi <1y	Dosi <5y	NMR <28d	IMRsa <1y	U5MR <5y
Gruppo #1: Nazioni che danno 0 dosi neonatali, n = 22 (50%)	Islanda	14	26	1.38	1.59	2.69
	Slovenia	17	26	1.35	1,82	2.30
	Giappone	19	33	0.85	1,85	2.47
	Norvegia	16	26	1.39	1.88	2.35
	Finlandia	15	29	1.44	1,91	2,27
	Svezia	16	25	1.44	2.18	2.63
	Cipro	20	29	1.62	2.29	2,80
	Lussemburgo	22	36	1,69	2.30	2.81
	Repubblica Ceca	18	24	1.58	2.43	3,02
	Italia	25	28	1,74	2.58	2.99
	Spagna	22	31	1.84	2.71	3.17
	Austria	26	28	2.26	2,94	3.58
	Germania	22	38	2,27	3.16	3.73
	Danimarca	12	24	2.63	3.24	3,78
	Francia	22	29	2.59	3.41	4.35
	Belgio	23	34	2.40	3.42	4.11
	Paesi Bassi	21	29	2.65	3,53	4.05
	Svizzera	18	29	2.79	3.55	3.98
	Grecia	26	38	2.42	3.65	4.03
	Regno Unito	23	38	2.84	3,68	4.32



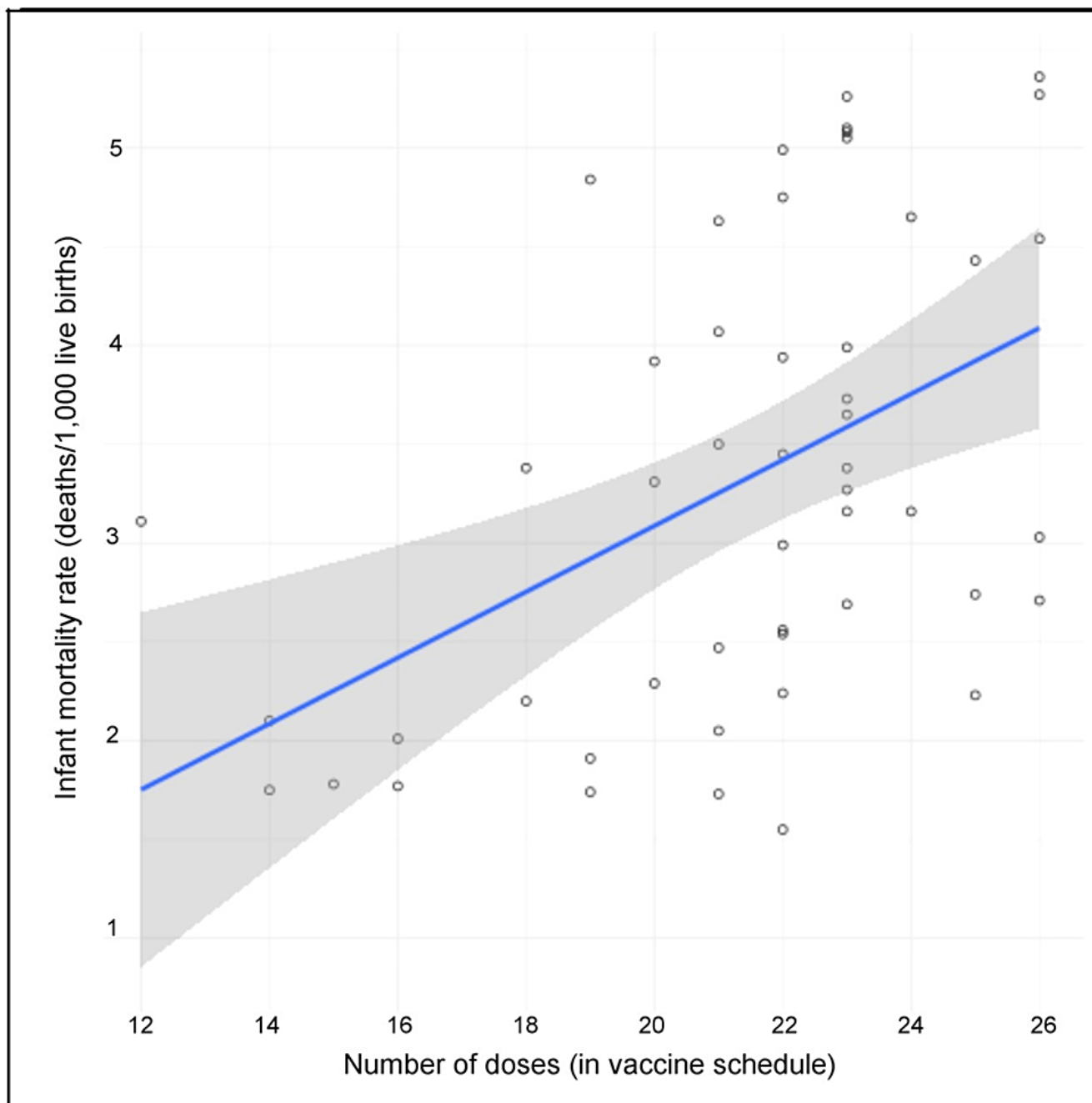
	Nuova Zelanda	23	36	2.65	4.05	4.93
	Slovacchia	21	24	2,91	4,77	5.82
Gruppo #2: Nazioni che somministrano 1 dose neonatale (Hep B o BCG), n = 12 (27%)	Estoniab	22	30	1.02	1,77	2.29
	Montenegro	19	27	1.19	2.13	2.70
	Bielorussia	18	24	1.09	2.36	3.13
	Irlandab	26	37	2.17	2,73	3.31
	Portogallo	20	30	1.89	2.84	3.44
	Israele	23	34	1,85	2.96	3.54
	Australia	23	39	2.36	3.16	3.75
	Ungheriab	18	29	2.18	3.42	4.12
	Lettonia	24	36	2.22	3,53	3.98
	Croazia	20	30	2,92	3,94	4.72
	Canada	25	41	3.44	4.44	5.18
	Stati Uniti	26	38	3,53	5.52	6,44
	Gruppo #3: Nazioni che somministrano 2 dosi neonatali (sia Hep B che BCG), n = 10 (23%)	Singapore	21	33	0,89	1.97
Corea del Sud		21	35	1.49	2.68	3.12
Lituania		26	36	2,08	2.95	3.76
Polonia		22	31	2,74	3,81	4.42
Cuba		23	33	2.34	4.17	5.22
Russia		21	29	2.64	4.70	5.84
Serbia		22	31	3,62	4.93	5,68
Bosnia e H.		19	28	4.31	5.06	5.88
Qatar		26	45	3,62	5.25	6.06
	Bulgaria	23	32	3,26	5.49	6.70
Gruppi stratificati per numero di dosi di vaccino neonatale	Nazioni	Dosi <1y	Dosi <5y	NMR <28d	IMRsa <1y	U5MR <5y
	Giappone	19	33	0.81	1,74	2.30

Gruppo #1: Nazioni che danno 0 dosi di vaccino neonatale, n = 24 (48%)	Slovenia	14	24	1.28	1.75	2.17
	Norvegia	16	26	1.29	1,77	2.17
	Finlandia	15	29	1.27	1,78	2.17
	Svezia	16	25	1.35	2.01	2.46
	Islanda	14	28	1.36	2.10	2.64
	Repubblica Ceca	18	24	1.44	2.20	2.75
	Italia	25	28	1.47	2.23	2.61
	Lussemburgo	22	37	1,65	2.24	2,73
	Cipro	20	29	1.61	2.29	2.79
	Spagna	22	31	1,78	2.56	3.05
	Irlanda	25	36	2,06	2,74	3.15
	Austria	22	26	2.34	2.99	3,66
	Germania	26	31	2,19	3,03	3.57
	Danimarca	12	24	2.48	3.11	3.58
	Grecia	23	38	2.25	3,27	3.71
	Belgio	23	34	2.43	3.38	4.10
	Svizzera	18	29	2.70	3.38	3.83
	Francia	22	29	2.53	3.45	4.35
	Paesi Bassi	21	29	2.68	3.50	4.05
	Regno Unito	23	38	2,80	3.65	4.19
	Nuova Zelanda	22	35	2.54	3,94	4,73
	Slovacchia	21	27	2,80	4,63	5,63
	Malta	23	38	3.87	5.08	5.83
	Gruppo #2: Nazioni che	Estoniab	22	30	0,88	1.55
Montenegro		19	27	0,96	1,91	2.26
Bielorussia		21	29	0,87	2.05	2.72
Portogallo		22	33	1,71	2.54	3.10
Israele		23	34	1.73	2.69	3.36

somministrano 1 dose di vaccino neonatale (Hep B o BCG), n = 12 (24%)	Australia	23	40	2.37	3.16	3.71
	Lettonia	24	36	2.05	3.16	3,68
	Ungheria <sup>b</sup>	20	32	2.07	3.31	4.00
	Croazia	20	30	2.78	3,92	4.64
	Canada	25	41	3.41	4.43	5.04
	Uruguay <sup>b</sup>	22	38	4.00	4.99	5.82
	Stati Uniti	26	38	3,27	5,36	6,24
Gruppo #3: Nazioni che somministrano 2 dosi di vaccino neonatale (sia Hep B che BCG), n = 14 (28%)	Singapore	21	33	0.74	1.73	2.09
	Corea del Sud	21	35	1.38	2.47	2.89
	Lituania	26	36	1,91	2.71	3.31
	Polonia	23	32	2.76	3.73	4.35
	Cuba	23	33	2.38	3,99	5.00
	Russia	21	29	2,04	4.07	5.05
	Qatar	26	45	3.30	4.54	5,31
	Macedonia del Nord	24	33	3.41	4,65	5,31
	Serbia	22	31	3.55	4.75	5.49
	Bosnia e H.	19	28	4.10	4.84	5,60
	Cina	23	33	3.19	5.05	6,93
	Maldiva	23	29	4.06	5.10	5.96
	Romania	23	26	3,23	5.26	6,43
	Bulgaria	26	35	3.01	5.27	6,32

	I coefficienti di correlazione 2019 (r)			coefficienti di correlazione 2021 (r)		
	Tassi di mortalità neonatale	Tassi di mortalità infantile	Tassi di mortalità sotto i 5 anni	Tassi di mortalità neonatale	Tassi di mortalità infantile	Tassi di mortalità sotto i 5 anni
Dosi neonatali	0.31 (p=.04)	0.45 (p=.002)	0.46 (p=.002)	0.34 (p=.017)	0.46 (p=.0008)	0.48 (p=.0004)

Dosi infantili	N/Aa	0.45 (p=.002)	0.42 (p=.005)	N/Aa	0.47 (p=.0005)	0.46 (p=.0007)
Dosi di età inferiore ai 5 anni	N/Aa	N/Aa	0.32 (p=.034)	N/Aa	N/Aa	0.30 (p=.031)



## Test ANOVA e post hoc Tukey-Kramer, 2019 e 2021

Sulla base di un test ANOVA che utilizza i tassi di mortalità del 2019, le

NMR medie corrispondenti a gruppi di nazioni che richiedono zero, una e due dosi di vaccino neonatale non hanno dimostrato alcuna differenza statisticamente significativa. L'ANOVA, tuttavia, ha riportato una differenza statisticamente significativa tra le medie di gruppo di IMR e U5MR. Un test Tukey-Kramer post hoc ha indicato una differenza a coppie statisticamente significativa specificamente tra ciascuno dei gruppi medi IMR ( $p = .006$ ) e U5MR ( $p = .004$ ) delle nazioni che richiedono zero contro due dosi di vaccino neonatale (Tabella 4).

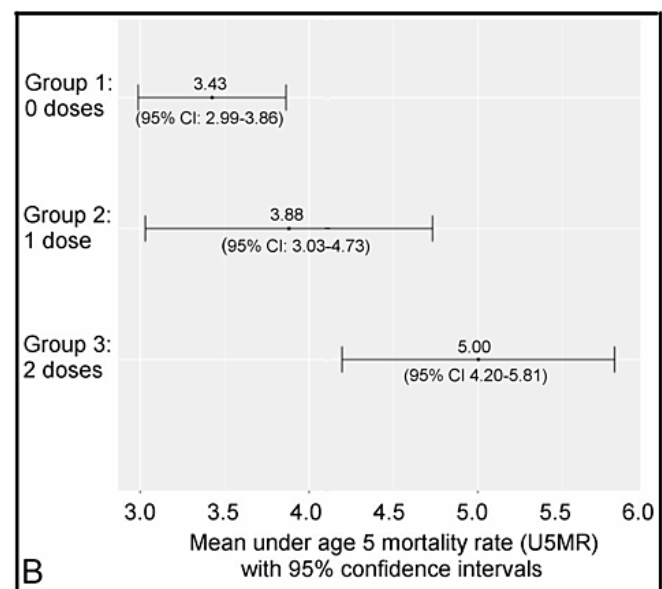
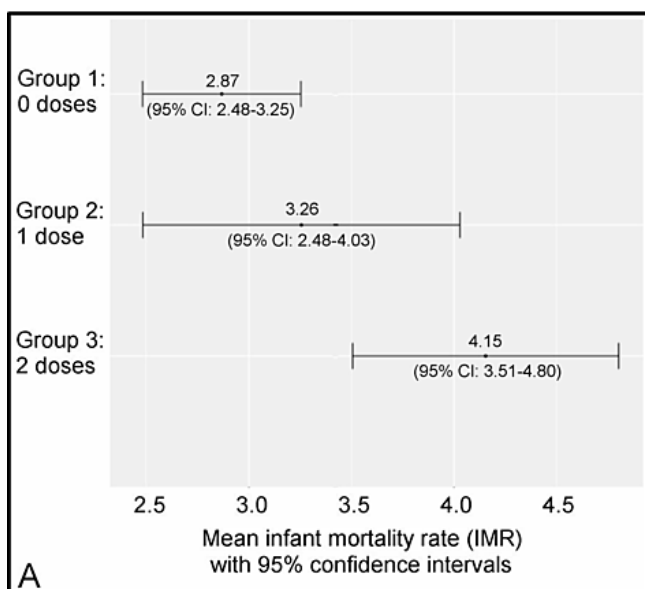
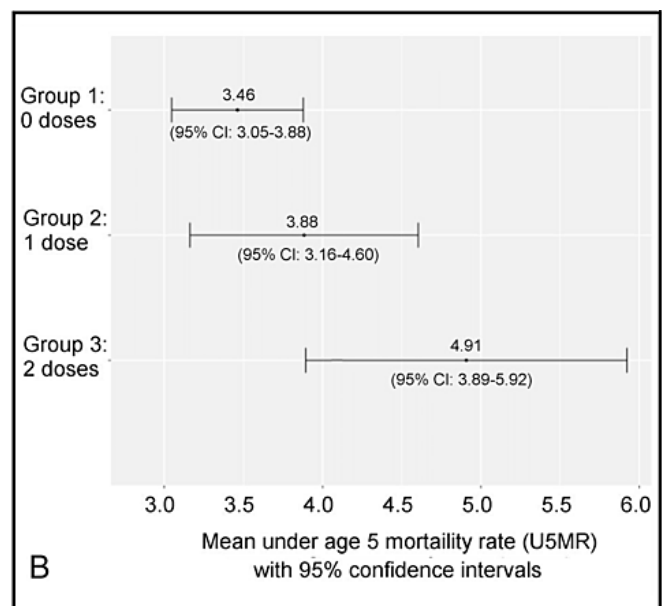
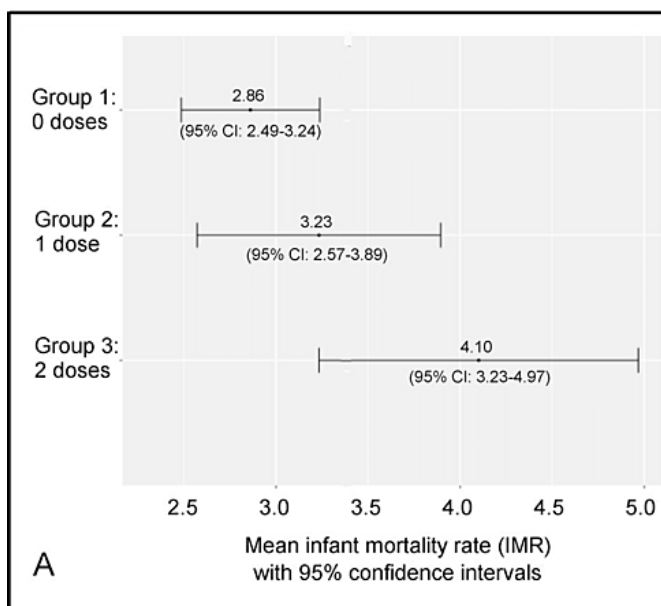
	2019 numero di dosi di vaccino neonatale			valore p corrispondente a...	
	Zero	Uno	Due	ANOVA	Tukey-Kramer <sup>b</sup>
NMR medio	2,03	2.16	2.70	.093	.089
IMR medio	2,86	3,23	4.10	.008	.006
Media U5MR	3.46	3,88	4.91	.006	.004

Sulla base di un test ANOVA che utilizza i tassi di mortalità del 2021, le NMR medie, le IMR e le U5MR corrispondenti a gruppi di nazioni che richiedono zero, una e due dosi di vaccino neonatale, ciascuno ha dimostrato una differenza statisticamente significativa tra le medie del gruppo. Un test Post hoc Tukey-Kramer ha indicato una differenza di coppia statisticamente significativa specificamente tra ciascuna delle NMR medie di gruppo ( $p = .013$ ), IMR ( $p = .002$ ) e U5MR ( $p = .001$ ) di nazioni che richiedono zero vs. due dosi di vaccino neonatale (tabella 5).

	Numero 2021 di dosi <sup>di</sup> vaccino neonatale			valore p corrispondente a...	
	Zero	Uno	Due	ANOVA	Tukey-Kramer <sup>b</sup>
NMR medio	1.96	2.18	2.79	.017	.013

IMR medio	2.87	3,26	4.15	.003	.002
Media U5MR	3.43	3,88	5.00	.002	.001

Gli intervalli di confidenza dei tassi medi di mortalità infantile e dei tassi di mortalità sotto i cinque anni per le nazioni stratificati per il numero di dosi di vaccino neonatale somministrate sono mostrati nella Figura 2 e Figura 3, rispettivamente per gli anni 2019 e 2021.



## Segnalazione delle pendenze delle linee più adatte

Le pendenze delle linee best-fit (con intervalli di confidenza del 95%) per

il 2019 e il 2021, derivate dall'analisi di regressione lineare dei tassi di mortalità rispetto al numero di dosi di vaccino per ogni periodo infantile, sono mostrate nella tabella 6.

Analisi di regressione lineare	2019 Slopea (IC 95%)	2021 Slopea (95% CI)
NMR vs. dosi di vaccino neonatale	0.309 (0,140 – 0.604)	0.359 (0,662 – 0,651)
IMR vs. dosi di vaccino infantile	0.141 (0.0533 – 0.229)	0,167 (0,766 – 0,257)
U5MR vs. meno di 5 anni dosi di vaccino	0,077 (0,0061 – 0,149)	0,087 (0,0080 – 0,165)

## Discussione

Nel 2011, utilizzando i dati del 2009 [7], la nostra analisi di regressione lineare dell'IMR rispetto al numero di dosi di vaccino infantile richieste da ciascuna nazione nel nostro set di dati ha prodotto una correlazione positiva statisticamente significativa di  $r = 0,70$  ( $p < .0001$ ), indicando che tra le nazioni più sviluppate, quelle che richiedono il maggior numero di dosi di vaccino per i loro bambini Dodici anni dopo, utilizzando i dati del 2019 [8], abbiamo trovato una correlazione positiva statisticamente significativa di  $r = 0,45$  ( $p = .002$ ), che ha confermato il trend positivo riportato nel nostro studio iniziale. In questo articolo attuale, abbiamo trovato diverse correlazioni aggiuntive statisticamente significative tra NMR, IMR e U5MR delle nazioni sviluppate e il numero di dosi di vaccino per la prima infanzia somministrate abitualmente ai bambini durante ogni periodo infantile.

### Vaccini neonatali

Molte nazioni richiedono che i vaccini contro l'epatite B e/o BCG (bacille Calmette-Guerin) (per la tubercolosi) siano somministrati ai neonati il

prima possibile dopo la nascita. Nel 1991, il CDC ha inizialmente raccomandato il vaccino contro l'epatite B per tutti i neonati statunitensi "per eliminare la trasmissione del virus dell'epatite B" [13] anche se solo lo 0,6% dei casi di epatite B si è verificato nei bambini di età inferiore ai 15 anni [14]. Pochi anni dopo, il CDC e l'Organizzazione Mondiale della Sanità hanno raccomandato che la prima dose del vaccino contro l'epatite B sia somministrata entro 24 ore dalla nascita per prevenire la trasmissione perinatale del virus [13,15]. Il vaccino BCG viene somministrato ai neonati in molte nazioni per prevenire la meningite tubercolare infantile e la malattia miliare [16]. Questo vaccino di solito non è necessario per i neonati nelle nazioni con un basso rischio di infezione.

Utilizzando i set di dati 2019 e 2021, l'analisi di regressione lineare ha prodotto correlazioni positive statisticamente significative tra il numero di dosi di vaccino neonatale richieste dalle nazioni e NMR ( $r = 0,31, 0,34$ ), IMR ( $r = 0,45, 0,446$ ) e U5MR ( $r = 0,46, 0,48$ ). Inoltre, sono state segnalate differenze statisticamente significative tra le IMR medie del gruppo 2019 e le U5MR e le RMN medie del gruppo 2021, le IMR e le U5MR, delle nazioni che richiedono zero contro due dosi di vaccino neonatale.

Sebbene siano stati documentati i decessi dopo la vaccinazione contro l'epatite B, le prove riguardanti un effetto causale rimangono inconcludenti. Circa 60 decessi in tutte le fasce d'età e 30 decessi tra i neonati dopo la vaccinazione contro l'epatite B sono segnalati annualmente al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) degli Stati Uniti [17]. Tuttavia, queste cifre sono probabilmente di parte a causa della sottostima poiché ai genitori, così come ai medici e ai professionisti medici, viene insegnato ad accettare i vaccini come "sicuri ed efficaci" e rifiutano la possibilità che un decesso possa essere correlato al vaccino. È improbabile che i coroner conducano esami post-mortem approfonditi necessari per rivelare la causa della morte in relazione alla vaccinazione contro l'epatite B. Infatti, un rapporto preparato da Harvard Pilgrim Health Care [18] per gli Stati Uniti Il Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani



(HHS) ha rilevato che "sono segnalati meno dell'1% degli eventi avversi del vaccino".

In uno studio del 2012, abbiamo scoperto che un numero sproporzionato di ricoveri e decessi era associato alla dose neonatale del vaccino contro l'epatite B [19]. Altri studi forniscono ulteriori prove di correlazioni tra la vaccinazione contro l'epatite B e gravi reazioni avverse. Ad esempio, Gallagher e Goodman [20] hanno scoperto che i ragazzi che hanno ricevuto un vaccino contro l'epatite B durante il periodo neonatale avevano tre volte più probabilità rispetto ai neonati non vaccinati di ricevere in seguito l'autismo (OR = 3,0). I migliori epidemiologi che lavorano per il CDC [21] hanno scoperto che i bambini che hanno ricevuto un vaccino contro l'epatite B contenente thimerosal durante il periodo neonatale "avevano un rischio 7,6 volte maggiore di diagnosi di autismo (IC 95% da 1,8 a 31,5) rispetto ai loro coetanei non esposti". Avevano anche significativamente più probabilità di sviluppare disturbi dello sviluppo neurologico e disturbi del sonno e del linguaggio. Se i neonati prematuri non fossero stati esclusi da questo studio, i tassi di esiti sanitari deleteri avrebbero potuto essere ancora più alti.

Hernán et al. [22] hanno scoperto che i pazienti con sclerosi multipla avevano tre volte più probabilità di essere stati vaccinati contro l'epatite B entro tre anni prima della data dei primi sintomi rispetto ai controlli che non erano stati vaccinati (OR = 3.1). Geier e Geier [23] hanno scoperto che i destinatari della vaccinazione contro l'epatite B avevano cinque volte più probabilità di sviluppare la sclerosi multipla rispetto ai controlli (OR = 5,2) e avevano tassi più elevati di artrite, neurite ottica, lupus, vasculite e trombocitopenia.

Uno studio sponsorizzato dal CDC da Eriksen et al. [24] ha valutato 90 decessi neonatali e ha trovato "nessuna differenza significativa nella percentuale di neonati vaccinati con epatite B e non vaccinati che muoiono per cause inaspettate". Tuttavia, tra i neonati vaccinati, il 36%

dei decessi imprevisti era da sindrome da morte improvvisa infantile (SIDS); non ci sono stati casi di SIDS nel gruppo non vaccinato. Una grave debolezza nella metodologia dello studio è stata la mancata corrispondenza dei neonati non vaccinati con i neonati vaccinati per il peso alla nascita. Il peso medio alla nascita dei neonati vaccinati (3100 grammi) era significativamente più alto ( $p < 0,01$ ) rispetto a quello dei neonati non vaccinati (1358 grammi). Il basso peso alla nascita è un forte predittore della mortalità neonatale ed è stata la causa principale della mortalità neonatale in questo studio. I punteggi di Apgar erano anche significativamente migliori per i neonati vaccinati con epatite B rispetto ai neonati non vaccinati ( $p < 0,01$ ). Questi fattori confondenti invalidano i risultati e le conclusioni dello studio.

Uno studio sponsorizzato dalla FDA di Niu et al. [25] ha studiato 18 decessi neonatali che si sono verificati poco dopo la vaccinazione contro l'epatite B. Dei 18 decessi, 12 (67%) sono stati registrati dal medico legale a causa della SIDS. Gli autori affermano che "si prevedono decessi casuali per SIDS a seguito di qualsiasi vaccinazione infantile". Anche i restanti decessi sono stati registrati a causa di cause diverse dalla vaccinazione contro l'epatite B. Gli autori concludono che "la vaccinazione contro l'epatite B non sta causando un chiaro aumento delle morti neonatali o infantili inspiegabili".

In Cina, 17 decessi infantili a seguito della vaccinazione contro l'epatite B si sono verificati in un solo mese [26]. Molti dei decessi erano in neonati e si sono verificati entro poche ore dalla vaccinazione. I resoconti dei media sui decessi hanno causato un calo significativo della fiducia dei genitori nel vaccino e dei tassi di vaccinazione contro l'epatite B. Un'indagine della China Food and Drug Administration ha concluso che nessuna delle morti infantili è stata causata dal vaccino; tutti i decessi sono stati determinati come "eventi casuali".

Sebbene alcuni autori dello studio abbiano concluso che le morti

improvvisi o inaspettati a seguito della dose neonatale del vaccino contro l'epatite B sono semplicemente coincidenti, è possibile e persino probabile che alcune di queste morti siano state effettivamente precipitate dal vaccino. La dose neonatale del vaccino contro l'epatite B, somministrata in un momento in cui il sistema immunitario è immaturo e il neonato ha un basso peso alla nascita, può aumentare la vulnerabilità a gravi reazioni avverse e decessi che alla fine contribuiscono a RMN, IMR e U5MR più elevati.

### **Effetti non specifici (NSE) dei vaccini**

I vaccini hanno NSE (o effetti eterologi) sulla morbilità e sulla mortalità. Numerosi studi indicano che i vaccini vivi come il BCG, il morbillo e la poliomielite orale riducono la mortalità complessiva nelle nazioni a basso reddito [27-29]. Al contrario, i vaccini non vivi come l'epatite B, il DTP, l'Hib (*Haemophilus influenzae* tipo b) e la poliomielite inattivata aumentano la suscettibilità alle infezioni non mirate. Gli NSE deleteri sono spesso più pronunciati degli effetti benefici mirati, quindi la mortalità per tutte le cause è significativamente più alta. In uno studio di Garly et al. [30], i neonati vaccinati contro l'epatite B avevano una mortalità complessiva più elevata rispetto ai neonati che non avevano ricevuto il vaccino contro l'epatite B (tasso di mortalità = 1,81; IC 95%: da 1,19 a 2,75). L'effetto deleterio è stato ancora più forte per le ragazze (tasso di mortalità = 2,27; IC 95%: da 1,31 a 3,94).

Sebbene gli studi condotti nelle nazioni a basso reddito indichino che il vaccino BCG ha NSE benefiche, un ampio studio randomizzato in Danimarca [31], una nazione ad alto reddito, ha rilevato che la vaccinazione BCG alla nascita non ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per morbilità somatica acquisita (ospedalizzazioni per tutte le cause escluse le lesioni). Questa scoperta di nessuna differenza tra coorti vaccinate e non vaccinate è rimasta coerente nei maschi e nelle femmine, nei siti di studio e nei bambini nati a termine e prematuramente. Due

grandi studi randomizzati in India [32] hanno scoperto che la vaccinazione BCG alla nascita non ha avuto alcun effetto sulla mortalità neonatale. Non c'è stata alcuna riduzione della mortalità né per l'infezione mirata né per le infezioni non mirate.

Poiché la tubercolosi è rara nelle nazioni sviluppate (circa l'87% dei nuovi casi si verifica in sole 30 nazioni a basso e medio reddito) [33], è improbabile che il vaccino BCG somministrato poco dopo la nascita abbia un effetto positivo apprezzabile sulla riduzione delle morti per la malattia. Invece, il suo effetto può essere neutro come i risultati degli studi sulla Danimarca e l'India sopra citati, o dannoso se c'è un'interazione additiva o sinergica avversa con la vaccinazione contro l'epatite B, che viene somministrata anche poco dopo la nascita in diverse nazioni. Questo potrebbe spiegare perché è stata trovata una differenza statisticamente significativa nelle NMR medie, nelle IMR e nelle RMR U5 tra le nazioni che non somministrano dosi di vaccino neonatale e quelle che somministrano due dosi, e perché le nostre analisi di regressione lineare 2019 e 2021 mostrano correlazioni positive statisticamente significative tra il numero di dosi di vaccino neonatale richieste da ciascuna nazione

### **Contributo delle morti neonatali ai decessi dei lattanti e ai minori di cinque anni**

Circa il 45-75% di tutti i decessi infantili e il 30-60% dei decessi sotto i cinque anni si verificano durante il periodo neonatale. Circa il 75% dei decessi neonatali si verifica durante la prima settimana di vita [34], lo stesso periodo di tempo in cui vengono somministrate le dosi di nascita dei vaccini neonatali richiesti. Il contributo mondiale delle morti neonatali al tasso di mortalità sotto i cinque anni è aumentato dal 37% nel 1990 al 47% nel 2019 [35,36]. Le percentuali effettive differiscono da nazione a nazione. Ad esempio, nel 2021, il tasso di mortalità neonatale di Singapore comprendeva il 43% del suo IMR ma solo il 35% del suo U5MR. Il tasso di mortalità neonatale degli Stati Uniti comprendeva il 61% del suo IMR e il

52% del suo U5MR.

## **Età più giovane e peso inferiore**

In uno studio precedente [19], abbiamo studiato i rapporti VAERS di ricoveri e mortalità tra i neonati. I neonati più piccoli (che generalmente hanno un peso inferiore) avevano significativamente più probabilità rispetto ai neonati più grandi di aver avuto una reazione avversa ai vaccini che richiedevano il ricovero in ospedale ( $r = 0,97, p < 0,001$ ). I neonati vaccinati avevano il più alto tasso di ospedalizzazione (in proporzione al totale dei rapporti VAERS nella loro fascia di età): 20,1% (IC 95%: da 17,3 a 23,0). Inoltre, il tasso di mortalità per i bambini vaccinati di età inferiore ai 6 mesi era significativamente superiore a quello dei neonati vaccinati da 6 mesi a 1 anno di età: rate ratio, RR = 3,0 (IC 95%: da 2,6 a 3,4).

Altri studi che utilizzano diverse metodologie forniscono ulteriori prove che l'età più giovane e il peso inferiore aumentano il rischio di gravi reazioni avverse ai vaccini. Sen et al. [37] hanno scoperto che i bambini con gravi reazioni avverse ai vaccini erano significativamente più giovani e pesavano meno al momento della vaccinazione rispetto ai neonati che non avevano reazioni importanti. Un terzo (33,3%) dei neonati prematuri vaccinati a 70 giorni di età o meno ha avuto reazioni avverse gravi rispetto a nessuna quando vaccinato di età superiore a 70 giorni. Mawson et al. [38] hanno scoperto che i bambini vaccinati nati prematuramente avevano cinque volte più probabilità di essere diagnosticati con un disturbo dello sviluppo neurologico rispetto ai bambini non pretermine vaccinati (OR 5,4, IC 95%: da 2,5 a 11,9), e 14 volte più probabili rispetto ai bambini nati a termine e non vaccinati (OR 14,5, IC 95%: da

## **Classificazione errata dei decessi neonatali**

Le complicanze del parto pretermine sono la causa principale delle morti neonatali. I preemie hanno un basso peso alla nascita e un sistema immunitario non sviluppato, ma i dosaggi del vaccino neonatale non sono

adeguati al peso. Gli studi forniscono prove che i neonati prematuri (e i bambini a termine con basso peso alla nascita) possono essere particolarmente suscettibili a gravi reazioni avverse ai vaccini, compresa l'apnea pericolosa per la vita. Sánchez et al. [39] hanno scoperto che il 12% dei neonati prematuri vaccinati ha avuto apnea entro 72 ore dalla vaccinazione. I neonati prematuri che sono stati vaccinati a un peso inferiore hanno avuto i casi più gravi ( $p = 0,01$ ). L'apnea che precede la morte improvvisa è stata ben documentata [40,41].

DeMeo et al. [42] hanno scoperto che i bambini a basso peso alla nascita avevano significativamente più probabilità di sviluppare sepsi e richiedevano supporto respiratorio e intubazione nei tre giorni dopo la vaccinazione rispetto ai tre giorni precedenti la vaccinazione: RRs = 3,7, 2,1 e 1,7, rispettivamente. Cinque bambini sono morti dopo aver ricevuto i loro vaccini. Dati recenti indicano che la sepsi ha un tasso di mortalità del 18% nei neonati [43].

Pourcyrous et al. [44] hanno scoperto che quando i neonati prematuri sono stati somministrati più di un vaccino contemporaneamente, avevano quattro volte più probabilità di avere eventi cardiorespiratori avversi (apnea, bradicardia o desaturazione di ossigeno) e livelli anormali di proteine C-reattive rispetto ai neonati prematuri che hanno ricevuto un singolo vaccino.

Questi studi indicano che alcuni decessi attribuiti alla nascita pretermine o al basso peso alla nascita possono essere associati ai vaccini contro l'epatite B e/o BCG somministrati alla nascita e la vera causa di questi decessi potrebbe essere classificata erroneamente. In effetti, l'errata classificazione dei decessi correlati al vaccino in classificazioni alternative di causa di morte può essere inevitabile poiché non esistono classificazioni di causa di morte associate alla vaccinazione infantile. L'elenco ufficiale di *130 cause selezionate di morte infantile* [45], compilato dalla Classificazione internazionale delle malattie (pubblicata

dall'Organizzazione Mondiale della Sanità) non fornisce un codice medico per la mortalità correlata al vaccino. Pertanto, medici, coroner e altri medici legali sono effettivamente costretti a classificare erroneamente e nascondere i decessi correlati al vaccino secondo classificazioni alternative di causa di morte. Secondo il CDC[46], "la determinazione e la segnalazione della causa di morte imprecisa o incoerente ostacolano la capacità di monitorare le tendenze nazionali, accertare i fattori di rischio e progettare e valutare programmi per prevenire queste morti".

## **Decessi neonatali ritardati**

Le dosi di vaccino (per l'epatite B e la tubercolosi) somministrate durante il periodo neonatale sono più altamente correlate con le IMR ( $r = 0,46$  nel 2021) e U5MR ( $r = 0,48$ ) ma meno con le NMR ( $r = 0,34$ ). Ciò suggerisce che alcuni decessi associati a dosi neonatali possono essere ritardati. In uno studio su 30 future vittime di SIDS, Kahn et al.[40] hanno scoperto che le apnee ostruttive e miste hanno preceduto la loro morte di una mediana di 8 settimane. Secondo Albani et al., [47] "i risultati in un certo numero di casi di "near miss SIDS" supportano l'ipotesi che ci possa essere un legame tra alcuni bambini con apnea del sonno prolungata e alcune successive vittime di SIDS". Pertanto, alcune apnee che si verificano nel primo periodo neonatale possono non degenerare a un'improvvisa e completa scadenza della vita fino a settimane dopo, durante la fase post-neonatale dell'infanzia. Se le apnee sono indotte da vaccini neonatali, questo potrebbe spiegare perché le dosi di vaccino alla nascita sono meglio correlate con IMR e U5MR rispetto alle NMR.

Un'altra ipotesi è che i vaccini neonatali, attraverso qualche meccanismo di innesco [48] o tossicità cumulativa, possano aumentare il rischio di una reazione grave o fatale ai vaccini successivamente somministrati. I vaccini sono anche noti per promuovere risposte immunitarie che possono aumentare il rischio di malattia grave o morte in caso di successiva infezione con l'agente patogeno associato [49], sebbene il potenziamento

anticorpo-dipendente (ADE) o la malattia potenziata associata al vaccino (VAED) sia considerato raro.

## **Morti infantili impronte**

La SIDS è la principale causa di morte durante il periodo post-neonatale [50]. Diversi studi forniscono la prova che un sottoinsieme di neonati può essere particolarmente suscettibile alla SIDS durante il primo periodo post-vaccinazione [51-53]. Ad esempio, Miller [51] ha scoperto che le morti infantili e i casi di SIDS non venivano distribuiti in modo casuale ogni giorno. Invece, i casi di mortalità infantile e SIDS segnalati a VAERS tendevano a verificarsi in prossimità temporale della somministrazione del vaccino. Su 1048 casi di SIDS, il 51% raggruppato entro 3 giorni dalla vaccinazione e il 76% entro 7 giorni dalla vaccinazione, un risultato statisticamente significativo ( $p < .00001$ ).

## **Vaccini per i cinque anni**

Sulla base dei dati del 2019 e del 2021, le analisi di regressione lineare delle dosi di vaccino neonatale e infantile rispetto alle U5MR producono correlazioni positive più robuste rispetto alle dosi di vaccino di età inferiore ai cinque anni rispetto alle U5MR. La nostra ipotesi è che le dosi aggiuntive somministrate dal secondo al quinto anno di vita abbiano meno effetto sulla mortalità sotto i cinque anni rispetto ai vaccini somministrati prima nella vita. I bambini che sono sopravvissuti al periodo neonatale e dell'infanzia possono avere meno probabilità di avere reazioni fatali ai vaccini. I bambini nel primo anno di vita, rispetto al secondo al quinto anno di vita, pesano meno e ricevono più vaccini in un periodo di tempo più breve. La ricezione di vaccini in giovane età (associati a un peso inferiore) e di più vaccini somministrati contemporaneamente (come si verifica regolarmente durante l'infanzia), ha dimostrato di aumentare il rischio di ricoveri e morte [19].

## **Effetto delle dosi aggiuntive di vaccino sulla mortalità**



Nella nostra analisi del 2021 delle prime 50 nazioni in cui le dosi di vaccino vanno da 12 a 26, IMR è aumentato di un fattore di 0,167 morti/1000 nati vivi (IC 95%: da 0,0766 a 0,257) per ogni dose aggiuntiva di vaccino aggiunta al programma di immunizzazione (Tabella 6). Al contrario, ogni riduzione di sei dosi di vaccino migliora l'IMR di un decesso per 1000 nati vivi.

Le dosi del vaccino neonatale sembrano avere un impatto significativo sulla mortalità. Nel 2021, c'è stata una differenza statisticamente significativa di 1,28 (IC 95%: 0,43-2,14) morti per 1000 nati vivi ( $p < .002$ ) tra le IMR medie tra le nazioni che non hanno dato ai loro neonati alcuna dose di vaccino (IMR media = 2,87) e quelle che richiedevano loro di ricevere due dosi di vaccino (IMR media = 4). Allo stesso modo, c'è stata una differenza statisticamente significativa di 1,57 (IC 95%: 0,58-2,57) decessi per 1000 nati vivi ( $p < .001$ ) tra le U5MR medie tra le nazioni che non hanno dato ai loro neonati alcuna dose di vaccino (media U5MR = 3,43) e quelle che richiedevano loro di ricevere due dosi di vaccino. Pertanto, le nazioni sviluppate che richiedono ai loro neonati di ricevere due dosi di vaccino probabilmente otterrebbero un miglioramento misurabile dei tassi di mortalità infantile semplicemente eliminando questo requisito.

Le correlazioni positive statisticamente significative tra le dosi del vaccino e la mortalità dimostrate nelle nostre analisi sono plausibili se un aumento della mortalità per tutte le cause associata ad alcuni vaccini nelle nazioni sviluppate è maggiore del numero di vite salvate da infezioni potenzialmente mortali specificamente prese di mira da tali vaccini. Ad esempio, i vaccini neonatali progettati per proteggere dall'epatite B e dalla tubercolosi potrebbero non contribuire a una riduzione complessiva della mortalità nelle nazioni i cui bambini sono a basso rischio di mortalità da queste malattie. I responsabili politici dei vaccini hanno l'obbligo di determinare il pieno impatto dei loro attuali programmi di vaccinazione sui decessi per qualsiasi causa. Sono necessarie ulteriori ricerche sulla

sicurezza sul numero di vaccini infantili che vengono somministrati contemporaneamente, cumulativamente e sulla sequenza in cui vengono somministrati [6.54], per confermare che stanno fornendo gli effetti previsti sulla sopravvivenza del bambino.

## **Effetto di altre nazioni nei nostri attuali set di dati**

Nella nostra analisi di regressione lineare originale del 2009 delle dosi di vaccino date abitualmente ai neonati nelle nazioni sviluppate e negli IMR, solo 29 nazioni avevano IMR migliori degli Stati Uniti. Entro il 2019, gli Stati Uniti sono diminuiti al 44° posto nella classifica IMR e nel 2021 gli Stati Uniti si sono classificati al 50° posto nel mondo. Quando la nostra analisi di regressione lineare del 2019 è stata limitata alle prime 20 nazioni (piuttosto che alle prime 44), il coefficiente di correlazione è aumentato da  $r = 0,45$  a  $r = 0,73$  ( $p < .0003$ ), rivelando una forte relazione diretta tra il numero di dosi di vaccino somministrate di routine durante l'infanzia e gli IMR. Allo stesso modo, quando la nostra analisi di regressione lineare del 2021 era limitata alle prime 20 nazioni (piuttosto che alle prime 50), il coefficiente di correlazione è aumentato da  $r = 0,47$  a  $r = 0,62$  ( $p < .004$ ). Man mano che le nazioni con IMR più alti vengono aggiunte al set di dati per l'analisi, i coefficienti di correlazione diminuiscono in modo incrementale. Questa tendenza è come previsto quando un set di dati di nazioni altamente sviluppate con fattori socioeconomici relativamente omogenei (che riducono al minimo i fattori confondenti) passa a uno con una variabilità successivamente maggiore. Una correlazione positiva tra vaccini infantili e IMR diventa meno rilevabile, o attenuata, nelle analisi di nazioni con maggiore eterogeneità di fattori socioeconomici.

## **Punti di forza e limiti**

Le nostre precedenti analisi di regressione lineare [7,8], e questa presente, comprendono ora tre anni di dati che rivelano correlazioni positive statisticamente significative tra dosi di vaccino date di routine ai neonati nelle nazioni sviluppate e IMR: 2009 ( $r = 0,70$ ,  $p < .0001$ ); 2019 ( $r = 0,45$ ;

$p < .002$ ); e 2021 ( $r = 0,47$ ); Qui, abbiamo anche ampliato le nostre analisi per esplorare le potenziali relazioni tra le dosi di vaccino infantile e le NMR e le U5MR. Utilizzando i dati del 2019 e del 2021, 17 delle 18 analisi (12 regressioni lineari e sei test ANOVA e Tukey-Kramer) hanno raggiunto la significatività statistica e hanno confermato la tendenza riportata nel nostro studio originale [7], dimostrando che poiché le nazioni sviluppate richiedono più dosi di vaccino per i loro bambini piccoli, i tassi di mortalità peggiorano.

I nostri set di dati includono gli Stati Uniti, una nazione che richiedeva il maggior numero di vaccini per i loro bambini, e tutte le nazioni con IMR migliori degli Stati Uniti. Non abbiamo analizzato tutte le nazioni poiché mescolare nazioni altamente sviluppate e del Terzo Mondo introdurrebbe confusione e pregiudizi derivanti dall'eterogeneità dei fattori socioeconomici e dai tassi di vaccinazione incoerenti (discussi nel nostro documento precedente [8]).

I tassi di vaccinazione negli Stati Uniti sono diminuiti dal 95% durante l'anno scolastico 2019-2020 (prima della pandemia di covid) al 94% durante l'anno scolastico 2020-2021 [55]. Molte delle altre nazioni nel nostro set di dati del 2021 hanno avuto piccoli cali simili durante la pandemia, ma hanno comunque mantenuto tassi di vaccinazione relativamente elevati (principalmente superiori al 90%) [56]. Pertanto, è improbabile che la pandemia abbia causato un impatto apprezzabile sui risultati delle nostre analisi del 2021.

A causa del piccolo numero di nazioni in ciascun gruppo che danno zero, una o due dosi di vaccino neonatale, la potenza statistica è bassa nei test ANOVA e Tukey-Kramer unidirezionali condotti per determinare le differenze nelle NMR medi di gruppo, IMR e U5MR.

Le nostre analisi sono confronti ecologici che forniscono informazioni sulla possibile relazione tra esposizione ed esito a livello di popolazione, mentre l'effetto di qualsiasi esposizione individuale-risposta è sconosciuto. Le

analisi dell'influenza delle dosi di vaccino sui tassi di mortalità potrebbero essere migliorate se fossero disponibili le cartelle cliniche dei pazienti che dettagliano la data e il tipo di ciascun vaccino somministrato.

Coerentemente con i nostri studi precedenti sulle dosi di vaccino e sui tassi di mortalità, abbiamo calcolato il numero totale di dosi di vaccino somministrate ai bambini, ma non abbiamo differenziato tra le sostanze, o le quantità di tali sostanze, in ogni dose. Inoltre, i vaccini raccomandati che potrebbero essere stati somministrati alla madre del neonato durante la gravidanza e il loro potenziale contributo al numero totale di dosi di vaccino che il bambino riceve (in utero e poi dopo la nascita) non sono stati considerati.

## Conclusioni

Ci sono correlazioni positive statisticamente significative tra i tassi di mortalità neonatale, infantile e di età inferiore ai cinque anni delle nazioni sviluppate e il numero di dosi di vaccino per la prima infanzia che vengono somministrate di routine. Quando le nazioni sviluppate richiedono due dosi di vaccino neonatale rispetto a zero, o molte rispetto a meno dosi di vaccino infantile, il nostro studio suggerisce che potrebbero esserci conseguenze non intenzionali che aumentano la mortalità per tutte le cause. Si raccomandano ulteriori indagini sulle ipotesi generate da questo studio per confermare che gli attuali programmi di vaccinazione stanno raggiungendo gli obiettivi previsti.

Pdf vy:  
<https://www.pro-memoria.info>

## Riferimenti

1. Orenstein WA, Ahmed R: [In poche parole: la vaccinazione salva vite umane](#). Proc Natl Acad Sci U S A. 2017, 114:4031-3.10.1073/pnas.1704507114
2. [Fatti veloci sull'immunizzazione globale](#). (2023). Accesso: 11 luglio 2023:<https://www.cdc.gov/globalhealth/immunization/data/fast->

[facts.html](#).

3. [Immunizzazione](#). (2023). Accesso: 11 luglio 2023:<https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/immunization>.
4. Aaby P, Benn C, Nielsen J, Lisse IM, Rodrigues A, Ravn H: [Testare l'ipotesi che il vaccino contro la difterite-tetano-pertosse abbia effetti negativi non specifici e differenziali del sesso sulla sopravvivenza del bambino nei paesi ad alta mortalità](#). BMJ Aperto. 2012, 2:10.1136/bmjopen-2011-000707
5. Mogensen SW, Andersen A, Rodrigues A, Benn CS, Aaby P: [L'introduzione del vaccino contro la difterite-tetano-pertosse e la polio orale tra i bambini piccoli in una comunità africana urbana: un esperimento naturale](#). EBioMedicine. 2017, 17:192-8. [10.1016/j.ebiom.2017.01.041](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.041)
6. Fisker AB, Thysen SM: [I vaccini pentavalenti non vivi dopo il vaccino vivo contro il morbillo possono aumentare la mortalità](#). Vaccino. 2018, 36:6039-42. [10.1016/j.vaccino.2018.08.083](https://doi.org/10.1016/j.vaccino.2018.08.083)
7. Miller NZ, Goldman GS: [I tassi di mortalità infantile sono regrediti rispetto al numero di dosi di vaccino date di routine: c'è una tossicità biochimica o sinergica?](#). Hum Exp Toxicol. 2011, 30:1420-8. [10.1177/0960327111407644](https://doi.org/10.1177/0960327111407644)
8. Goldman GS, Miller NZ: [Riaffermare una correlazione positiva tra il numero di dosi di vaccino e i tassi di mortalità infantile: una risposta ai critici](#). Cureus. 2023, 15:e34566.[10.7759/cureus.34566](https://doi.org/10.7759/cureus.34566)
9. [Magazzino dati UNICEF. Mortalità infantile, tasso di mortalità infantile](#). (2023). Accesso: 7 gennaio 2023:[https://data.unicef.org/dv\\_index/?q=Child%20mortality%2C%20infant%20mortality%20rate](https://data.unicef.org/dv_index/?q=Child%20mortality%2C%20infant%20mortality%20rate).
10. [Banche dati globali dell'UNICEF. Sopravvivenza infantile: tassi di mortalità neonatale e sotto i cinque anni](#). (2023). Accesso: 15 maggio 2023:<https://data.unicef.org/topic/child-survival/under-five-mortality/>.
11. [Organizzazione Mondiale della Sanità. Tutti i dati, tutti gli argomenti, il](#)

- [programma dei vaccini](https://immunizationdata.who.int/). (2023). Accesso: 18 maggio 2023:<https://immunizationdata.who.int/>.
12. [Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie. Programmi di vaccinazione per i singoli paesi europei e gruppi di età specifici](https://www.ecdc.europa.eu/en/immunisation-vaccines/EU-vaccination-schedules). (2023). Accesso: 18 maggio 2023:  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/immunisation-vaccines/EU-vaccination-schedules>.
  13. [Copertura vaccinale neonatale contro l'epatite B tra i bambini nati gennaio 2003-giugno 2005--Stati Uniti](#). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008, 57:825-8.
  14. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al.: [Il cambiamento dell'epidemiologia dell'epatite B negli Stati Uniti. Necessità di strategie di vaccinazione alternative](#). JAMA. 1990, 263:1218-22.
  15. [Vaccini contro l'epatite B](#). Wkly Epidemiol Rec. 2004, 79:255-63.
  16. [Scheda informativa sul vaccino BCG](#). (2016). Accesso: 28 giugno 2023:  
<https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/prevention/bcg.htm>.
  17. [Centro nazionale di informazione sui vaccini. Cerca i dati VAERS del governo degli Stati Uniti](#). (2023). Accesso: 15 maggio 2023:  
<http://www.medalerts.org>.
  18. [Supporto elettronico per la salute pubblica--Vaccine Adverse Reporting System \(ESP-VAERS\)--Rapporto finale di Lazarus R](#). (2010). Accesso: 6 giugno 2023:<http://digital.ahrq.gov/ahrq-funded-projects/electronic-support-public-health-vaccine-adverse-event-reporting-system/...>
  19. Goldman GS, Miller NZ: [Tendenze relative dei ricoveri e della mortalità tra i neonati per numero di dosi di vaccino ed età, sulla base del Vaccine Adverse Event Reporting System \(VAERS\), 1990-2010](#). Hum Exp Toxicol. 2012, 31:1012-21.10.1177/[0960327112440111](https://doi.org/10.1177/0960327112440111)
  20. Gallagher CM, Goodman MS: [Vaccinazione contro l'epatite B dei neonati maschi e diagnosi di autismo, NHIS 1997-2002](#). J Toxicol Environ Health A. 2010, 73:1665-77.10.1080/[15287394.2010.519317](https://doi.org/10.1080/15287394.2010.519317)

21. [Aumento del rischio di compromissione neurologica dello sviluppo dopo un'elevata esposizione al vaccino contenente thimerosal nel primo mese di vita da parte di Verstraeten TM, Davies R, Gu D, DeStefano F. Abstract of study published for the CDC's Epidemic Intelligence Service \(EIS\) meeting in 1999.](https://childrenshealthdefense.org/wp-content/uploads/1999-eis-conference-abstract-presentation-verstraeten-et-al.pdf) (2023). Accesso: 4 giugno 2023:<https://childrenshealthdefense.org/wp-content/uploads/1999-eis-conference-abstract-presentation-verstraeten-et-al.pdf>.
22. Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H: [Vaccino ricombinante contro l'epatite B e rischio di sclerosi multipla: uno studio prospettico.](#) Neurologia. 2004, 63:838-42.[10.1212/01.wnl.0000138433.61870.82](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000138433.61870.82)
23. Geier DA, Geier MR: [uno studio caso-controllo di gravi eventi avversi autoimmuni a seguito dell'immunizzazione contro l'epatite B.](#) Autoimmunità. 2005, 38:295-301.[10.1080/08916930500144484](https://doi.org/10.1080/08916930500144484)
24. Eriksen EM, Perlman JA, Miller A, et al.: [Mancanza di associazione tra l'immunizzazione contro il parto dell'epatite B e la morte neonatale: uno studio basato sulla popolazione del progetto datalink sulla sicurezza del vaccino.](#) Pediatr Infect Dis J. 2004, 23:656-62. [10.1097/01.inf.0000130953.08946.d0](https://doi.org/10.1097/01.inf.0000130953.08946.d0)
25. Niu MT, Salive ME, Ellenberg SS: [Morti neonatali dopo il vaccino contro l'epatite B: il sistema di segnalazione degli eventi avversi del vaccino, 1991-1998.](#) Arch Pediatr Adolesc Med. 1999, 153:1279-82. [10.1001/archpedi.153.12.1279](https://doi.org/10.1001/archpedi.153.12.1279)
26. Yu W, Liu D, Zheng J, et al.: [Perdita di fiducia nei vaccini a seguito delle notizie dei media sui decessi infantili dopo la vaccinazione contro l'epatite B in Cina.](#) Int J Epidemiol. 2016, 45:441-9.[10.1093/ije/dyv349](https://doi.org/10.1093/ije/dyv349)
27. Aaby P, Benn CS, Flanagan KL, Klein SL, Kollmann TR, Lynn DJ, Shann F: [Gli effetti non specifici e differenziali del sesso dei vaccini.](#) Nat Rev Immunol. 2020, 20:464-70.[10.1038/s41577-020-0338-x](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0338-x)
28. Hirve S, Bavdekar A, Juvekar S, Benn CS, Nielsen J, Aaby P: [Effetti non specifici e sex-differential delle vaccinazioni sulla sopravvivenza infantile nell'India occidentale rurale.](#) Vaccino. 2012, 30:7300-8.

[10.1016/j.vaccine.2012.09.035](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.09.035)

29. Kristensen I, Aaby P, Jensen H: [Vaccinazioni di routine e sopravvivenza infantile: studio di follow-up in Guinea-Bissau, Africa occidentale](#). BMJ. 2000, 321:1435-8. [10.1136/bmj.321.7274.1435](https://doi.org/10.1136/bmj.321.7274.1435)
30. Garly M, Jensen H, Lorenco C, et al.: [Vaccinazione contro l'epatite B associata a una maggiore mortalità femminile rispetto a quella maschile in Guinea-Bissau: uno studio osservazionale](#). Pediatr Infect Dis J. 2004, 23:1086-92. [10.1097/01.inf.0000145700.77286.94](https://doi.org/10.1097/01.inf.0000145700.77286.94)
31. Stensballe LG, Sørup S, Aaby P, et al.: [vaccinazione BCG alla nascita e ospedalizzazione nella prima infanzia: uno studio clinico multicentrico randomizzato](#). Arch Dis Child. 2017, 102:224-31. [10.1136/archdischild-2016-310760](https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-310760)
32. Jayaraman K, Adhisivam B, Nallasivan S, et al.: [Due studi randomizzati sull'effetto del ceppo russo di Bacillus Calmette-Guérin da solo o con vaccino antipolio orale sulla mortalità neonatale nei neonati di peso <2000 g in India](#). Pediatr Infect Dis J. 2019, 38:198-202. [10.1097/INF.0000000000002198](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002198)
33. [Scheda informativa sulla tubercolosi](#). (2023). Accesso: 28 giugno 2023: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
34. [Organizzazione Mondiale della Sanità. Mortalità neonatale: fatti chiave](#). (2022). Accesso: 6 giugno 2023: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/levels-and-trends-in-child-mortality-report-2021>.
35. Pathirana J, Muñoz FM, Abbing-Karahagopian V, et al.: [Morte neonatale: definizione del caso e linee guida per la raccolta dei dati, l'analisi e la presentazione dei dati sulla sicurezza dell'immunizzazione](#). Vaccino. 2016, 34:6027-37. [10.1016/j.vaccino.2016.03.040](https://doi.org/10.1016/j.vaccino.2016.03.040)
36. [Organizzazione Mondiale della Sanità. Neonati: migliorare la sopravvivenza e il benessere](#). (2023). Accesso: 18 maggio 2023: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>.



37. Sen S, Cloete Y, Hassan K, Buss P: [Eventi avversi dopo la vaccinazione nei neonati prematuri](#). Acta Paediatr. 2001, 90:916-20. [10.1111/j.1651-2227.2001.tb02457.x](#)
38. Mawson AR, Bhuiyan A, Jacob B, Ray BD: [Nascita pretermine, vaccinazione e disturbi dello sviluppo neurologico: uno studio trasversale su bambini vaccinati e non vaccinati da 6 a 12 anni](#). J Transl Sci. 2017, 3:1-8. [10.15761/JTS.1000187](#)
39. Sánchez PJ, Lupton AR, Fisher L, et al.: [Apnea dopo l'immunizzazione dei neonati pretermine](#). J Pediatr. 1997, 130:746-51. [10.1016/s0022-3476\(97\)80017-0](#)
40. Kahn A, Groswasser J, Rebuffat E, et al.: [Sonno e caratteristiche cardiorespiratorie dei neonati vittime di morte improvvisa: uno studio prospettico caso-controllo](#). Dormire. 1992, 15:287-92. [10.1093/sleep/15.4.287](#)
41. Kato I, Groswasser J, Franco P, Scaillet S, Kelmanson I, Togari H, Kahn A: [Caratteristiche dello sviluppo dell'apnea nei bambini che soccombono alla sindrome della morte improvvisa del lattante](#). Sono J Respir Crit Care Med. 2001, 164:1464-9. [10.1164/ajrccm.164.8.2009001](#)
42. DeMeo SD, Raman SR, Hornik CP, Wilson CC, Clark R, Smith PB: [eventi avversi dopo l'immunizzazione di routine di neonati estremamente bassi](#). JAMA Pediatr. 2015, 169:740-5. [10.1001/jamapediatrics.2015.0418](#)
43. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, et al.: [Incidenza globale e mortalità della sepsi neonatale: una revisione sistematica e una meta-analisi](#). Arch Dis Child. 2021, 106:745-52. [10.1136/archdischild-2020-320217](#)
44. Pourcyrous M, Korones SB, Arheart KL, Bada HS: [Immunizzazione primaria dei neonati prematuri con età gestazionale <35 settimane: complicanze cardiorespiratorie e risposte proteiche C-reattive associate alla somministrazione di vaccini separati singoli e multipli contemporaneamente](#). J Pediatr. 2007, 151:167-

[72.10.1016/j.jpeds.2007.02.059](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.02.059)

45. Heron M: [Morti: cause principali per il 2019](#). Nat Vital Stat Rep. 2021, 70:6-8.
46. [CDC. SUIDI Reporting Form—EV: Improvviso Modulo di segnalazione dell'indagine sulla morte infantile, manuale utente 2008, 14 ottobre, pagina 3](#). (2023). Accesso: 31 maggio 2023: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/25614>.
47. Albani M, Bentele KH, Budde C, Schulte FJ: [Profilo dell'apnea del sonno infantile: neonati prematuri vs. term](#). Eur J Pediatr. 1985, 143:261-8. [10.1007/BF00442298](https://doi.org/10.1007/BF00442298)
48. Segal Y, Shoenfeld Y: [Autoimmunità indotta dal vaccino: il ruolo della mimetismo molecolare e della reazione immunitaria](#). Cell Mol Immunol. 2018, 15:586-94. [10.1038/cmi.2017.151](https://doi.org/10.1038/cmi.2017.151)
49. Xu L, Ma Z, Li Y, Pang Z, Xiao S: [Miglioramento dipendente dagli anticorpi: problemi inevitabili nello sviluppo del vaccino](#). Adv Immunol. 2021, 151:99-133. [10.1016/bs.ai.2021.08.003](https://doi.org/10.1016/bs.ai.2021.08.003)
50. [Ospedale pediatrico di Boston. Sindrome da morte improvvisa infantile](#). (2023). Accesso: 18 maggio 2023: <https://www.childrenshospital.org/conditions/sudden-infant-death-syndrome-sids>.
51. Miller NZ: [Vaccini e morte improvvisa del lattante: un'analisi del database VAERS 1990-2019 e una revisione della letteratura medica](#). Toxicol Rep. 2021, 8:1324-35. [10.1016/j.toxrep.2021.06.020](https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.06.020)
52. Puliyl J, Sathyamala C: [Infanrix hexa e morte improvvisa: una revisione dei rapporti periodici di aggiornamento della sicurezza presentati all'Agenzia europea per i medicinali](#). Etica indiana J Med. 2018, 3:43-7. [10.20529/IJME.2017.079](https://doi.org/10.20529/IJME.2017.079)
53. Walker AM, Jick H, Perera DR, Thompson RS, Knauss TA: [Immunizzazione contro la difterite-tetano-pertosse e sindrome da morte improvvisa del lattante](#). Sono J Sanità Pubblica. 1987, 77:945-51. [10.2105/ajph.77.8.945](https://doi.org/10.2105/ajph.77.8.945)
54. Aaby P, Biai S, Veirum JE, et al.: [DTP con o dopo la vaccinazione](#)

[contro il morbillo è associato ad un aumento della mortalità in ospedale in Guinea-Bissau](#). Vaccino. 2007, 25:1265-9.10.1016/j.vaccine.2006.10.007

55. Seither R, Calhoun K, Yusuf OB, et al.: [Copertura vaccinale con vaccini selezionati e tassi di esenzione tra i bambini all'asilo — Stati Uniti, anno scolastico 2021-22](#). Morb Mortal Wkly Rep. 2023, 72:26-32.
56. [Dati di immunizzazione dell'UNICEF. Copertura vaccinale per antigene](#). (2023). Accesso: 3 giugno 2023: <https://data.unicef.org/topic/child-health/immunization/>.

## Appendici

Le nazioni che hanno riportato sei o meno decessi infantili sono stati omessi dalle analisi principali a causa dell'instabilità IMR causata da intervalli di confidenza eccessivamente ampi. Questa convenzione epidemiologica raccomandata dal CDC e da altre agenzie sanitarie è stata discussa a fondo nel nostro precedente documento [8]. Tuttavia, per evitare la percezione di pregiudizi, le tre nazioni elencate nella tabella 7 per il 2019 e le quattro nazioni elencate nella tabella 8 per il 2021, sono state aggiunte ai nostri set di dati per la rianalisi. I risultati sono mostrati nelle tabelle 9-12.

Nazioni	Dosi <28d	Dosi <1y	Dosi <5y	NMR <28d	IMR <1y	U5MR <5y
San Marino	0	23	31	0.86	1.62	1,85
Monaco	0	22	30	1,65	2.55	3.12
Andorra	0	19	36	1.51	2.50	2.95

Nazioni	Dosi <28d	Dosi <1y	Dosi <5y	NMR <28d	IMR <1y	U5MR <5y
San Marino	0	23	31	0.80	1.53	1.72
Monaco	0	22	30	1.54a	1.54a	2,92

Andorra	0	19	36	1.39	2.64	2.76
Antigua e Barbados	1b	22	33	3,32	5,16	6,14

	I coefficienti di correlazione 2019 (N = 47)			coefficienti di correlazione 2021 (N = 54)		
	NMR r (valore p)	IMR r (valore p)	U5MR r (valore p)	NMR r (valore p)	IMR r (valore p)	U5MR r (valore p)
Dosi neonatali	0.35 (.016)	0.47 (.0008)	0.48 (.0006)	0.37 (.005)	0.49 (.0002)	0.50 (.0001)
Dosi infantili	N/Aa	0.42 (.004)	0.39 (.007)	N/Aa	0,43 (.001)	0,43 (.001)
Dosi U5	N/Aa	N/Aa	0.30 (.042)	N/Aa	N/Aa	0.29 (.035)

	Numero 2019 di dosi di vaccino neonatale (N = 47)			valore p corrispondente a...	
	Zero	Uno	Due	ANOVA	Tukey-Kramera
NMR	1.95	2.16	2.70	.048	.038
IMR	2.78	3,23	4.10	.003	.002
U5MR	3.36	3,88	4.91	.002	.002

	Numero 2021 di dosi di vaccino neonatale (N = 54)			valore p corrispondente a...	
	Zero	Uno	Due	ANOVA	Tukey-Kramera
NMR	1.95	2.26	2.78	.02	.016
IMR	2.76	3.40	4.15	.001	.0007
U5MR	3,32	4.05	5.00	.0006	.0004

Analisi di regressione lineare	2019	2021
	Slopea (intervallo di confidenza del 95%)	Slopea (intervallo di confidenza del 95%)

NMR vs. dosi neonatali	0,353 (0,068 – 0,638)	0.410 (0,126 – 0,694)
IMR vs. dosi infantili	0.135 (0,046 – 0,223)	0,162 (0,068 – 0,256)
U5MR vs. meno di 5 anni	0,075 (0,003 – 0,146)	0.086 (0,006 – 0,166)

In sintesi, le differenze tra i risultati delle nostre analisi principali e quelli riportati in queste tabelle supplementari sono trascurabili. Tuttavia, sulla base dei test ANOVA utilizzando i dati del 2019, le RMN medie di gruppo corrispondenti a gruppi di nazioni che richiedono zero, una e due dosi di vaccino neonatale hanno ora dimostrato una differenza statisticamente significativa tra le medie del gruppo. Pertanto, utilizzando i dati del 2019 e del 2021, comprese le nazioni con instabilità IMR, tutte le 18 delle 18 analisi (12 regressioni lineari e sei test ANOVA e Tukey-Kramer) hanno raggiunto la significatività statistica e hanno confermato le associazioni positive precedentemente riportate in questo documento.

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>